

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **043391**(13) **B1**

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.05.22**

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201991336**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.01.09**

### (54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ РАКА С ПОМОЩЬЮ АНТИТЕЛ К PD-1

(31) **62/444,336; 62/477,423; 62/491,220;  
62/556,386**

(32) **2017.01.09; 2017.03.27; 2017.04.27;  
2017.09.09**

(33) **US**

(43) **2020.01.09**

(86) **PCT/US2018/013029**

(87) **WO 2018/129559 2018.07.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ТЕСАРО, ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Дженкинс Дэвид, Лэйкен Хэйли, Им  
Элли, Диаз Аллен, Лу Шэрон (US)**

(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) SHRUTI AGRAWAL ET AL.: "Nivolumab dose selection: challenges, opportunities, and lessons learned for cancer immunotherapy", JOURNAL FOR IMMUNOTHERAPY OF CANCER, BIOMED CENTRAL LTD, LONDON, UK, vol. 4, no. 1, 15 November 2016 (2016-11-15), pages 1-11, XP021241445, DOI: 10.1186/S40425-016-0177-2, page 8/11, column 2, paragraph 3; tables 1, 2 page 10/11, column 1, paragraphs 2, 3 page 5/11, column c1, last paragraph - column c2, paragraph 1; figure 3

CAROLINE ROBERT ET AL.: "Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial", THE LANCET, vol. 384, no. 9948, 1 September 2014 (2014-09-01), pages 1109-1117, XP055318318, GB ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60958-2, page 1115, column 1, paragraph 1; tables 1-3

WO-A2-2014179664

RITUPARNA DAS ET AL.: "Combination Therapy with Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Leads to Distinct Immunologic Changes In Vivo", THE JOURNAL OF IMMUNOLOGY, vol. 194, no. 3, 24 December 2014 (2014-12-24), pages 950-959, XP055462350, US ISSN: 0022-1767, DOI: 10.4049/jimmunol.1401686, page 956, column 2, paragraph 2; figure 5

(57) В изобретении предусмотрены способы введения определенных связывающих PD-1 средств пациентам, имеющим рак. Также подробно представлены схемы введения доз для композиций, содержащих связывающее PD-1 средство.

**B1****043391****043391 B1**

### **Перекрестная ссылка на родственные заявки**

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 62/444336, поданной 9 января 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/477423, поданной 27 марта 2017 г., предварительной заявке на патент США № 62/491220, поданной 27 апреля 2017 г., и предварительной заявке на патент США № 62/556386, поданной 9 сентября 2017 г., каждая из которых включена с помощью ссылки во всей своей полноте.

### **Перечень последовательностей**

Настоящее описание ссылается на перечень последовательностей, представленный в электронной форме в виде файла ASCII.txt под названием "TSR-006 SEQ LIST\_ST25", который был создан 8 января 2018 г. и имеет размер 14555 бит.

### **Предпосылки создания изобретения**

Рак представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, при этом ожидается, что приблизительно 600920 человек умрут от рака в Соединенных Штатах Америки только в 2017 г. согласно American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2017 (<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>). Следовательно, сохраняется потребность в эффективных средствах терапии для лечения пациентов, имеющих рак.

### **Краткое описание изобретения**

Настоящее изобретение охватывает признание того, что некоторые схемы введения дозы в случае средств, которые способны подавлять активность антитела к белку запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) (например, связывающие PD-1 средства), применимы для лечения нарушений, таких как рак.

В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой связывающее PD-1 средство. В вариантах осуществления связывающим PD-1 средством является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой средство на основе антитела (т.е. средство на основе антитела к PD-1).

В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой антитело к PD-1. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной или более последовательностями CDR, характеризующимися по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 9, 10 или 11. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с двумя или тремя последовательностями CDR, характеризующимися по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 9, 10 или 11.

В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область легкой цепи с одной или более последовательностями CDR, характеризующимися по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область легкой цепи с двумя или тремя последовательностями CDR, характеризующимися по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 12, 13 и 14.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с двумя или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с двумя или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и переменную область легкой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 12, 13 и 14.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 1. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%,

97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 7.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 2. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, содержащий аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 3.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит легкую цепь иммуноглобулина, содержащую аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Связывающие PD-1 средства могут представлять собой любое связывающее PD-1 средство, известное из уровня техники. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб, TSR-042, PDR-001, тислелизумаб (BGB-A317), цемиплимаб (REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, камрелизумаб (HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CS1001, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, генолимзумаб (CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104 или GLS-010 или любое из антител к PD-1, раскрытых в WO 2014/179664.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп PD-1, что блокирует связывание PD-1 с любым одним или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп PD-1, что блокирует связывание PD-1 с двумя или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп белка PD-1, что блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Связывающие PD-1 средства (например, средства на основе антитела к PD-1) в соответствии с настоящим изобретением могут содержать константную область тяжелой цепи ( $F_c$ ) любого подходящего класса. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) содержит константную область тяжелой цепи, которая основана на антителах IgG1, IgG2 или IgG4 дикого типа или их вариантах.

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения нарушения у субъекта, включающие введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала белка запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу, составляющую приблизительно 100-2000 мг (например, постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 1600 мг; постоянную дозу приблизительно 1700 мг; постоянную дозу приблизительно 1800 мг; постоянную дозу приблизительно 1900 мг или постоянную дозу приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза



зительно 1900 мг или постоянную дозу приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 800 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой любое связывающее PD-1 средство, описанное в данном документе (например, любое антитело к PD-1, описанное в данном документе).

Настоящее изобретение предусматривает способы усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у субъекта, при этом способ включает введение терапевтически эффективной дозы средства, которое способно подавлять передачу сигнала белка запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1). В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой гуморальный или опосредованный клетками иммунный ответ. В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой CD4 или CD8 T-клеточный ответ. В вариантах осуществления иммунный ответ представляет собой В-клеточный ответ. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу, составляющую приблизительно 100-2000 мг (например, постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 1600 мг; постоянную дозу приблизительно 1700 мг; постоянную дозу приблизительно 1800 мг; постоянную дозу приблизительно 1900 мг или постоянную дозу приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 800 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой любое связывающее PD-1 средство, описанное в данном документе (например, любое антитело к PD-1, описанное в данном документе).

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, которые включают введение композиций, обеспечивающих доставку конкретных связывающих PD-1 средств. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 100-2000 мг (например, приблизительно 100 мг; приблизительно 200 мг; приблизительно 300 мг; приблизительно 400 мг; приблизительно 500 мг; приблизительно 600 мг; приблизительно 700 мг; приблизительно 800 мг; приблизительно 900 мг; приблизительно 1000 мг; приблизительно 1100 мг; приблизительно 1200 мг; приблизительно 1300 мг; приблизительно 1400 мг; приблизительно 1500 мг; приблизительно 1600 мг; приблизительно 1700 мг; приблизительно 1800 мг; приблизительно 1900 мг или приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 800 мг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в количестве, которое составляет приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой любое связывающее PD-1 средство, описанное в данном документе (например, любое антитело к PD-1, описанное в данном документе).

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к белку запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO:1 или SEQ ID NO:7, и/или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO:

2 или SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и/или полипептид легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 4. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу, составляющую приблизительно 100-2000 мг (например, постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 1600 мг; постоянную дозу приблизительно 1700 мг; постоянную дозу приблизительно 1800 мг; постоянную дозу приблизительно 1900 мг или постоянную дозу приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 800 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1000 мг.

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к белку запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) в первой дозе в первый интервал в течение первого периода и введение пациенту антитела к PD-1 во второй дозе во второй интервал в течение второго периода. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и/или вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и/или полипептид легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 4. В вариантах осуществления доза составляет приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В вариантах осуществления доза представляет собой постоянную дозу, составляющую приблизительно 100-2000 мг (например, постоянную дозу приблизительно 100 мг; постоянную дозу приблизительно 200 мг; постоянную дозу приблизительно 300 мг; постоянную дозу приблизительно 400 мг; постоянную дозу приблизительно 500 мг; постоянную дозу приблизительно 600 мг; постоянную дозу приблизительно 700 мг; постоянную дозу приблизительно 800 мг; постоянную дозу приблизительно 900 мг; постоянную дозу приблизительно 1000 мг; постоянную дозу приблизительно 1100 мг; постоянную дозу приблизительно 1200 мг; постоянную дозу приблизительно 1300 мг; постоянную дозу приблизительно 1400 мг; постоянную дозу приблизительно 1500 мг; постоянную дозу приблизительно 1600 мг; постоянную дозу приблизительно 1700 мг; постоянную дозу приблизительно 1800 мг; постоянную дозу приблизительно 1900 мг или постоянную дозу приблизительно 2000 мг). В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1 мг/кг. В вариантах осуществления доза составляет приблизительно 3 мг/кг. В вариантах осуществления доза составляет приблизительно 10 мг/кг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 500 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза представляет собой постоянную дозу приблизительно 800 мг. В вариантах осуществления терапевтически эффективная доза составляет приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления первая доза и вторая доза различаются. В вариантах осуществления первая доза составляет приблизительно 500 мг, и вторая доза составляет приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления первый интервал и второй интервал различаются. В вариантах осуществления первый интервал представляет собой один раз в три недели, и второй интервал представляет собой один раз в шесть недель. В вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в первой дозе 500 мг один раз в три недели в течение первого периода из 2-6 циклов введения дозы (например, первых 3, 4 или 5 циклов введения дозы) и во второй дозе 1000 мг один раз в шесть недель до тех пор, пока терапия не будет прекращена (например, по причине прогрессирования заболевания, нежелательного явления или согласно решению врача). В вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в первой дозе 500 мг один раз в три недели в течение первых трех циклов введения дозы и во второй дозе 1000 мг один раз в шесть недель или больше до тех пор, пока терапия не будет прекращена (например, по причине прогрессирования заболевания, нежелательного явления или согласно решению врача). В вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в первой дозе 500 мг один раз в три недели в течение первых четырех циклов введения дозы и во второй дозе 1000 мг один раз в шесть недель или больше до тех пор, пока терапия не

[illegible]

В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство, описанное в данном документе, вводят согласно схемам введения дозы, продемонстрировавшим достижение клинической пользы у некоторых

пациентов (например, согласно схеме, определенной врачом, в том числе с модификациями введения дозы). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство, описанное в данном документе, вводят до тех пор, пока лечение не будет прекращено по причине, например, прогрессирования заболевания, или неблагоприятной реакции, или согласно решению врача. В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания ("SD"), частичный ответ ("PR") и/или полный ответ ("CR"). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания ("SD"). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой частичный ответ ("PR"). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ ("CR"). В вариантах осуществления PR или CR определены согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в течение более длительного периода для поддержания клинической пользы. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой любое антитело к PD-1, описанное в данном документе.

В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 500 мг или приблизительно 1000 мг. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 500 мг (например, один раз в три недели (Q3W) и/или на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту периодически в дозе приблизительно 1000 мг (например, один раз в три недели (Q3W) и/или на протяжении 2, 3, 4, 5, 6 или более циклов). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту в дозе приблизительно 500 мг с введением один раз в три недели (Q3W) на протяжении 3 циклов. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту в дозе приблизительно 500 мг с введением один раз в три недели (Q3W) на протяжении 4 циклов. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту в дозе приблизительно 500 мг с введением один раз в три недели (Q3W) на протяжении 5 циклов. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту в дозе приблизительно 1000 мг с введением один раз в шесть недель или больше (Q3W). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят субъекту в дозе приблизительно 1000 мг с введением один раз в шесть недель (Q3W). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 3 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше (например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель (например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят в первой дозе приблизительно 500 мг один раз в 3 недели на протяжении 5 циклов с последующей второй дозой приблизительно 1000 мг один раз в 6 недель или больше (например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено). В вариантах осуществления вторая доза составляет приблизительно 1000 мг один раз в шесть недель (например, до тех пор, пока лечение не будет прекращено). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой любое антитело к PD-1, описанное в данном документе.

В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить дополнительное терапевтическое средство, в результате чего субъект получает связывающее PD-1 средство и дополнительное терапевтическое средство (например, одно, два, три, четыре или больше дополнительных терапевтических средств). В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой любое антитело к PD-1, описанное в данном документе.

В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить ингибитор иммунной контрольной точки, в результате чего субъект получает связывающее PD-1 средство и ингибитор иммунной контрольной точки. Таким образом, субъекту можно вводить связывающее PD-1 средство в комбинации с по меньшей мере одним ингибитором иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой любое антитело к PD-1, описанное в данном документе.

В вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой средство, способное подавлять любое из следующего: PD-1 (например, подавление с помощью средств терапии, направленных против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO или CSF-1R. В вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой средство, которое подавляет белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулиновый и муциновый домены (TIM-3), белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), ген 3 активации лимфоцитов (LAG-3), Т-клеточный иммуноглобулин и домен ITIM (TIGIT), индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO)



или рецептор колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R).

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIM-3. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее средство. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является связывающее TIM-3 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой ингибитор TIM-3, описанный в WO 2016/161270, которая включена в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. Например, ингибитор TIM-3 (например, TSR-022) можно вводить в дозе, составляющей приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг (например, приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг), или постоянной дозе от приблизительно 100 до 1500 мг (например, постоянной дозе приблизительно 100 мг; постоянной дозе приблизительно 200 мг; постоянной дозе приблизительно 300 мг; постоянной дозе приблизительно 400 мг; постоянной дозе приблизительно 500 мг; постоянной дозе приблизительно 600 мг; постоянной дозе приблизительно 700 мг; постоянной дозе приблизительно 800 мг; постоянной дозе приблизительно 900 мг; постоянной дозе приблизительно 1000 мг; постоянной дозе приблизительно 1100 мг; постоянной дозе приблизительно 1200 мг; постоянной дозе приблизительно 1300 мг; постоянной дозе приблизительно 1400 мг или постоянной дозе приблизительно 1500 мг).

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CTLA-4 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой связывающее CTLA-4 средство. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб (Yervoy), AGEN1884 или тремелимуаб.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор LAG-3 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой связывающее LAG-3 средство. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525 или ингибитор LAG-3, описанный в WO 2016/126858, WO 2017/019894 или WO 2015/138920, каждая из которых включена в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIGIT (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой связывающее TIGIT средство. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является MTIG7192A, BMS-986207 или OMP-31M32.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор IDO. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой связывающее IDO средство. В вариантах осуществления ингибитором IDO является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CSF1R. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой связывающее CSF1R средство. В вариантах осуществления ингибитором CSF1R является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводили или будут вводить средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP), в результате чего субъект получает лечение с помощью связывающего PD-1 средства и ингибитора PARP.

В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из: ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983,

СЕР 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариба, IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгата моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариба, NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариба, ONO2231, PD 128763, R 503, R554, рукапариба, SBP 101, SC 101914, симмипариба, талазопариба, велипариба, WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-d]пиримидин-4-ола и их солей или производных. В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапириб, олапариб, рукапариб, талазопариб или велипариб. В вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб (например, свободное основание нирапариба, нирапариба тозилат или нирапариба тозилата моногидрат или любую их комбинацию).

В вариантах осуществления субъекту дополнительно вводят или будут вводить один или более ингибиторов иммунной контрольной точки (например, ингибитор TIM-3 и/или ингибитор LAG-3), в результате чего субъект получает лечение с помощью связывающего PD-1 средства, ингибитора PARP (например, нирапариба) и одного или более ингибиторов иммунной контрольной точки. В вариантах осуществления субъекту вводят связывающее PD-1 средство, ингибитор PARP (например, нирапариб) и ингибитор TIM-3. В вариантах осуществления субъекту вводят связывающее PD-1 средство, ингибитор PARP (например, нирапариб) и ингибитор LAG-3. В вариантах осуществления субъекту вводят связывающее PD-1 средство, ингибитор PARP (например, нирапариб), ингибитор TIM-3 и ингибитор LAG-3.

В вариантах осуществления терапевтическое средство (например, связывающее PD-1 средство, ингибитор иммунной контрольной точки или ингибитор PARP), описанное в данном документе, вводят согласно схемам введения дозы, продемонстрировавшим достижение клинической пользы у некоторых пациентов (например, согласно схеме, определенной врачом, в том числе с модификациями введения дозы).

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ ("CR"), частичный ответ ("PR") или стабилизацию заболевания ("SD"). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере SD. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают SD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10% пациентов достигают SD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 10% пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают SD.

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST (версия 1.1). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно связанным с иммунной системой руководствам RECIST (irRECIST). В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен либо с помощью irRECIST, либо с помощью RECIST версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен как с помощью irRECIST, так и с помощью RECIST версии 1.1. При использовании в данном документе термин "руководства RECIST" могут относиться к RECIST 1.0, RECIST 1.1 или irRECIST взаимозаменяемо.

В вариантах осуществления у пациента имеется нарушение, которое представляет собой дисфункциональное нарушение Т-клеток.

В вариантах осуществления у пациента имеется нарушение, которое представляет собой рак.

В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB).

В вариантах осуществления рак является микросателлитно-стабильным (MSS).

В вариантах осуществления рак характеризуется микросателлитной нестабильностью.

В вариантах осуществления рак имеет статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H).

В вариантах осуществления рак имеет статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L).

В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-H.

В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L. В вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSS.

В вариантах осуществления рак имеет дефектную систему репарации ошибочного спаривания ДНК.

В вариантах осуществления рак характеризуется дефектом в гене репарации ошибочного спарива-

ния ДНК.

В вариантах осуществления рак представляет собой гипермутированный рак.

В вариантах осуществления рак характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD").

В вариантах осуществления рак предусматривает мутацию в полимеразе-дельта (POLD).

В вариантах осуществления рак предусматривает мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

В вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия (например, рак эндометрия MSI-H или MSS/MSI-L). В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD (например, неэндометриальный рак MSI-H, предусматривающий мутацию в POLE или POLD). В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному ануса, плоскоклеточную карциному полового члена, плоскоклеточную карциному шейки матки, плоскоклеточную карциному влагалища или плоскоклеточную карциному вульвы.

В вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному, рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, рак яичка, первичный рак брюшины, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак желудка, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), саркому мягких тканей (например, лейомиосаркому), меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, аденокарциному легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнных желез, рак пищевода, рак головы и шеи, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, карциному из клеток Меркеля, саркому, глиобластому, гематологический рак, множественную миелому, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, хронический миелогенный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинскую лимфому, нейробластому, опухоль CNS, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), саркому Юинга, эмбриональную рабдомиосаркому, остеосаркому или опухоль Вильмса. В вариантах осуществления рак является MSS или MSI-L, характеризуется микросателлитной нестабильностью, является MSI-H, имеет высокую TMB, имеет высокую TMB и является MSS или MSI-L, имеет высокую TMB и является MSI-H, имеет дефектную систему репарации ошибочного спаривания ДНК, имеет дефект в гене репарации ошибочного спаривания ДНК, представляет собой гипермутированный рак, представляет собой рак HRD, предусматривает мутацию в полимеразе-дельта (POLD) или предусматривает мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

В вариантах осуществления рак характеризуется дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD"). В вариантах осуществления рак представляет собой острый миелоидный лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому Ходжкина. В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль CNS. В вариантах осуществления рак представляет собой диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG). В вариантах осуществления рак представляет собой саркому Юинга. В вариантах осуществления рак представляет собой эмбриональную рабдомиосаркому. В вариантах осуществления рак представляет собой остеосаркому. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль Вильмса. В вариантах осуществления рак представляет собой саркому мягких тканей (например, лейомиосаркому).

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, такой как рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимомы, адренокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого. В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется рак ануса. В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется рак фаллопиевой(ых) трубы(труб). В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется рак яичника. В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется рак легкого.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность считается высокой, при

этом нестабильность значительно выше, чем нестабильность, наблюдаемая в контрольной клетке (например, статус MSI-H). В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность является MSI-Low. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность представляет собой микросателлитную стабильность (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления рак с микросателлитной нестабильностью представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокарциному, карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых определенных вариантах осуществления рак с микросателлитной нестабильностью представляет собой анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого. В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия, который является микросателлитно-стабильным (MSS).

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1. В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется высокой экспрессией PD-1 и/или PD-L1 (например, высокой экспрессией PD-1 и/или высокой экспрессией PD-L1). В определенном варианте осуществления рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1, представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокарциному, карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых вариантах осуществления рак, характеризующийся экспрессией PD-1 и/или PD-L1, представляет собой анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSI-H. В вариантах осуществления рак представляет собой рак MSS. В вариантах осуществления рак представляет собой POLE-мутантный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой POLD-мутантный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак с высокой TMB. В вариантах осуществления рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD").

В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль находится на поздней стадии. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой метастатическую солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль MSI-H. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль MSS. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLE-мутантную солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой POLD-мутантную солидную опухоль. В вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой солидную опухоль с высокой TMB. В вариантах осуществления солидная опухоль ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD").

В вариантах осуществления рак представляет собой неэндометриальный рак (например, неэндометриальную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак MSI-H. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак MSS. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой POLE-мутантный рак. В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой солидную опухоль (например, солидную опухоль MSS, солидную опухоль MSI-H, POLD-мутантную солидную опухоль или POLE-мутантную солидную опухоль). В вариантах осуществления неэндометриальный рак представляет собой рак с высокой TMB. В вариантах осуществления неэндометриальный рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD").

В вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак на поздней стадии. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак MSI-H. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой рак эндометрия MSS. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой POLE-мутантный рак эндометрия. В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой







вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей MSI-H. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей MSS. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой POLE-мутантную саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой POLD-мутантную саркому мягких тканей. В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой саркому мягких тканей с высокой TMB. В вариантах осуществления саркома мягких тканей ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD"). В вариантах осуществления саркома мягких тканей представляет собой лейомиосаркому.

В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса на поздней стадии. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой метастатическую опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса MSI-H. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса MSS. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой POLE-мутантную опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой POLD-мутантную опухоль Вильмса. В вариантах осуществления опухоль Вильмса представляет собой опухоль Вильмса с высокой TMB. В вариантах осуществления опухоль Вильмса ассоциирована с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD").

В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью одного или более различных методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью одного другого метода лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью двух или более других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью цитотоксической терапии. В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью химиотерапии. В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью двух других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью трех других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии).

В вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ дополнительно включает введение одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии, противоангиогенного средства или противовоспалительного средства. В вариантах осуществления способ дополнительно включает применение химиотерапии.

В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления субъект содержит истощенную иммунную клетку (например, истощенную иммунную клетку, которая представляет собой истощенную Т-клетку).

В вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, субъектом является животное (например, млекопитающее). В вариантах осуществления субъектом является человек. В вариантах осуществления субъектом является отличное от человека млекопитающее (например, мыши, крысы, кролики или отличные от человека приматы). Следовательно, способы, описанные в данном документе, могут быть применимы как при лечении человека, так и в ветеринарной медицине.

В вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, любое антитело к PD-1) вводят внутривенно (например, с помощью внутривенной инфузии).

Настоящее изобретение также предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака, которые включают введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к белку запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) в терапевтически эффективной дозе с некоторым интервалом введения в течение периода, достаточного для получения клинической пользы. В вариантах осуществления антитело к PD-1 содержит переменную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и переменную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 1 и переменный домен легкой цепи содержит SEQ ID NO: 2. В вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 7, и переменная область легкой цепи содержит SEQ ID NO: 8. В вариантах осуществления переменная область тяжелой цепи содержит SEQ ID NO: 3, и переменная область легкой цепи содержит SEQ ID NO: 4.



Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства согласно схеме, которая, как продемонстрировано, обеспечивала достижение такой частоты ответа в соответствующей популяции пациентов, что прогрессирование заболевания наблюдалось не более чем у 50-80% пациентов через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование заболевания показано у не более 80% пациентов через по меньшей мере 10 недель после начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, являющегося достаточным для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей от по меньшей мере приблизительно 50% до приблизительно 90%, через 1, 2, 3, 4 или 5 дней после приема однократной дозы композиции. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, является достаточным для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 85%, через 3 дня после приема однократной дозы композиции. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, являющегося достаточным для обеспечения достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов PD-1 через 3 дня после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, являющегося достаточным для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи им-

муноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, при этом способ включает введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, являющегося достаточным для обеспечения достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов PD-1 на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления у пациента, подлежащего лечению с помощью композиции для доставки связывающего PD-1 средства, имеется опухоль. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется метастатическая солидная опухоль.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимома, аденокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак на поздней стадии, в том числе рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимома, аденокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; ангенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода) на поздней стадии. В некоторых определенных вариантах осуществления у пациента имеется анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника, рак молочной железы, рак эндометрия или рак легкого на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак на поздней стадии, такой как рак эндометрия, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома легкого или плоскоклеточная карцинома ангенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы) на поздней стадии.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, ассоциированный с мутацией POLE (ДНК-полимеразы-эпсилон) или POLD (ДНК-полимеразы-дельта). В некоторых вариантах осуществления мутация POLE или POLD находится в экзонуклеазном домене. В некоторых вариантах осуществления мутация POLE или POLD представляет собой генеративную мутацию. В некоторых вариантах осуществления мутация POLE или POLD представляет собой спорадическую мутацию. В некоторых вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, дополнительно включает стадию первоначальной идентификации пациента, имеющего рак с мутацией POLE или POLD. В некоторых вариантах осуществления мутацию POLE или POLD идентифицируют с применением секвенирования.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак с микросателлитной нестабильностью (например, со статусом MSI-H). В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность является MSI-Low. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность представляет собой микросателлитную стабильность (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак на поздней стадии с микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления рак на поздней стадии с микросателлитной нестабильностью представляет собой рак эн-

дометрия, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника, мелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого или плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль (например, солидная опухоль или метастатическая солидная опухоль на поздней стадии). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелоидный лейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL") или множественная миелома ("MM"). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак с микросателлитной нестабильностью.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее не получал лечение с помощью метода лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью одного или более различных методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью одного или более из хирургического вмешательства, лучевой терапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью хирургического вмешательства. В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины). В некоторых таких вариантах осуществления средство на основе платины выбрано из цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина, недаплатина, тетранитрата триплатина, фенантриплатина, пикоплатина или сатраплатина. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак, который отвечал на индукционную терапию средствами на основе платины. В некоторых вариантах осуществления рак является чувствительным к средствам на основе платины на момент начала лечения. В некоторых вариантах осуществления рак отвечал на самый последний режим химиотерапии с применением средств на основе платины до начала проведения лечения. В некоторых вариантах осуществления ответ на самый последний режим химиотерапии с применением средств на основе платины представляет собой полный ответ. В некоторых вариантах осуществления ответ на самый последний режим химиотерапии с применением средств на основе платины представляет собой частичный ответ.

В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1), вводят в количестве, которое обеспечивает доставку дозы 1, 3 или 10 мг/кг связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1), вводят в количестве, которое обеспечивает доставку дозы (например, терапевтически эффективной дозы) в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят в дозе, находящейся в диапазоне от приблизительно 100 мг до приблизительно 1200 мг, такой как терапевтически эффективная доза, которая составляет приблизительно 100 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 500 мг или приблизительно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят в дозе, составляющей приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 800 мг и/или приблизительно 1000 мг, связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления доза конкретного связывающего PD-1 средства считается "дозой приблизительно [указанное количество]", если она обеспечивает достижение соответствующего биологического или фармакологического эффекта, который сопоставим с эффектом, достигаемым с использованием дозы указанного количества конкретного эталонного связывающего PD-1 средства (например, конкретного антитела к PD-1, такого как конкретное моноклональное антитело к PD-1 или другое средство на основе антитела к PD-1, в том числе, например, антитело к PD-1, проиллюстрированное в данном документе). В некоторых вариантах осуществления такая доза конкретного связывающего PD-1 средства может быть описана как доза, "соответствующая" указанному количеству эталонного связывающего PD-1 средства.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает множество отдельных доз (например, указанных выше), отделенных друг от друга периодом времени. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы могут быть отделены друг от друга периодом времени продолжительностью две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель или больше. В вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят







ния связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме введения дозы, которая предусматривает 600 мг на протяжении 4 циклов Q3W, а затем 800 мг или 1000 мг Q6W.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение среднего  $C_{\max}$  связывающего PD-1 средства, которая составляет от 10 до 500 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления схема, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение среднего  $C_{\max}$  связывающего PD-1 средства, которая составляет приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 65 или приблизительно 200 мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления схема, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней  $C_{\max}$  связывающего PD-1 средства, которая составляет приблизительно 140 мкг/мл, приблизительно 180 мкг/мл, приблизительно 200 мкг/мл, приблизительно 230 мкг/мл, приблизительно 290 мкг/мл. В вариантах осуществления введение антитела к PD-1 приводит в результате к достижению в организме пациента средней  $C_{\max}$ , составляющей от 10 мкг/мл до 500 мкг/мл (например, средней  $C_{\max}$ , составляющей приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 65 мкг/мл или приблизительно 200 мкг/мл в организме пациента).

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней  $AUC_{0-336ч}$  кривой концентрация-время в случае связывающего PD-1 средства, которая составляет от 2500 ч.\*мкг/мл до 50000 ч.\*мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления схема, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней  $AUC_{0-336ч}$  кривой концентрация-время в случае связывающего PD-1 средства, которая составляет приблизительно 3400 ч.\*мкг/мл, приблизительно 11000 ч.\*мкг/мл или приблизительно 36800 ч.\*мкг/мл. В вариантах осуществления введение антитела к PD-1 приводит в результате к достижению в организме пациента средней  $AUC_{0-336ч}$ , составляющей от 2500 ч.\*мкг/мл до 50000 ч.\*мкг/мл (например, средней  $AUC_{0-336ч}$ , составляющей приблизительно 3400 ч.\*мкг/мл, приблизительно 11000 ч.\*мкг/мл или приблизительно 36800 ч.\*мкг/мл).

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, обеспечивает достижение максимальной концентрации связывающего PD-1 средства в сыворотке крови в течение 0,5-3 ч после введения.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство характеризуется конечным периодом полувыведения, составляющим примерно 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 или 18 дней. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство характеризуется конечным периодом полувыведения, составляющим примерно 12 дней.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят внутривенно. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят с помощью внутривенной инфузии.

В некоторых вариантах осуществления связывающим PD-1 средством (например, антителом к PD-1) в асептических условиях заполняют флакон из прозрачного стекла. В некоторых вариантах осуществления стеклянный флакон закупоривают с помощью пробки из хлорбутилового эластомера, ламинированной фторполимером, и герметично закрывают с помощью алюминиевого колпачка. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) хранят при 2-8°C. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) не содержит консервантов.

В некоторых вариантах осуществления пациент получает или будет получать дополнительное средство терапии в комбинации со связывающим PD-1 средством. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой хирургическое вмешательство, лучевую терапию, химиотерапию или иммунотерапию. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии включает лечение с помощью композиции, которая обеспечивает доставку связывающего LAG-3 средства (например, любого, описанного в WO 2016/126858, WO 2017/019894 или WO 2015/138920, каждая из которых включена в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте) и/или связывающего TIM-3 средства (например, любого, описанного в WO 2016/161270). В вариантах осуществления средство терапии на основе антитела к TIM-3 (например, антитело к TIM-3) можно вводить в дозе приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг; постоянной дозе от приблизительно 100 до 1500 мг; постоянной дозе приблизительно 100 мг; постоянной дозе приблизительно 200 мг; постоянной дозе приблизительно 300 мг; постоянной дозе приблизительно 400 мг; постоянной дозе приблизительно 500 мг; постоянной дозе приблизительно 600 мг; постоянной дозе приблизительно 700 мг; постоянной дозе приблизительно 800 мг; постоянной дозе приблизительно 900 мг; постоянной дозе приблизительно 1000 мг; постоянной дозе приблизительно 1100 мг; постоянной дозе приблизительно 1200 мг; постоянной дозе приблизительно 1300 мг; постоянной дозе приблизительно 1400 мг; постоянной дозе приблизительно 1500 мг; приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой ингибитор PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб и велипариб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предусматривает способ введения

связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом пациенту, у которого имеется рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак. В некоторых вариантах осуществления рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, адренокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых определенных вариантах осуществления рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак представляет собой анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого. В некоторых определенных вариантах осуществления рецидивирующий и/или чувствительный к средствам на основе платины рак представляет собой рак эндометрия, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), плоскоклеточную карциному легкого или плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы).

В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят пациенту в дозе от 5 до 500 мг. В некоторых вариантах осуществления нирапариб вводят согласно схеме, которая предусматривает дозу нирапариба от 50 до 500 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза нирапариба предусматривает от 100 до 300 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления доза нирапариба предусматривает 100, 20 или 300 мг один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления дозу нирапариба один раз в сутки вводят перорально.

В некоторых вариантах осуществления способ дополнительно включает стадию уменьшения терапевтически эффективной дозы антитела к PD-1 и/или продления интервала введения после достижения клинической пользы.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления способы лечения рака, включающие введение пациенту, нуждающемуся в лечении, антитела к белку запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1) в первой дозе в первый интервал в течение первого периода; введение пациенту антитела к PD-1 во второй дозе во второй интервал в течение второго периода; где антитело к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления первая доза и вторая доза различаются. В некоторых вариантах осуществления первая доза составляет 500 мг, и вторая доза составляет 1000 мг. В вариантах осуществления первый интервал и второй интервал различаются. В вариантах осуществления первый интервал представляет собой один раз в три недели, и второй интервал представляет собой один раз в шесть недель. В вариантах осуществления антитело к PD-1 вводят в первой дозе один раз в три недели в течение первого периода из 2-6 циклов введения дозы (например, первых 3, 4 или 5 циклов введения дозы) и во второй дозе один раз в шесть недель до тех пор, пока не наблюдается прогрессирование заболевания.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие связывающее PD-1 средство, для применения в лечении рака в выбранной популяции пациентов, у которых имеется рак, где композицию вводят согласно схеме, продемонстрировавшей достижение клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или вариабельную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ ("CR"), частичный ответ ("PR") или стабилизацию заболевания ("SD"). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере SD. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов в популяции пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов в популяции пациентов достигают SD. В некото-



рых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов в популяции пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов в популяции пациентов достигают CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов в популяции пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов в популяции пациентов достигают SD.

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST (версия 1.1). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно связанным с иммунной системой руководством RECIST (irRECIST).

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие связывающее PD-1 средство для применения в лечении рака в выбранной популяции пациентов, у которых имеется рак, где композицию вводят согласно схеме, продемонстрировавшей достижение средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 50-85%, в течение 1-5 дней с момента введения однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельную область тяжелой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или вариабельную область легкой цепи с одной, двумя или тремя последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

Настоящее изобретение предусматривает в некоторых вариантах осуществления композиции, содержащие связывающее PD-1 средство для применения в лечении рака в выбранной популяции пациентов, у которых имеется рак, где композицию вводят согласно схеме, продемонстрировавшей достижение средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит вариабельный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и вариабельный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит тяжелую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3, и легкую цепь иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которой содержит SEQ ID NO: 4.

В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется опухоль. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется солидная опухоль на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления у по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется метастатическая солидная опухоль. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется такой рак, как рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимомы, аденокарцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых определенных вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется такой рак, как анальный рак, рак фаллопиевой трубы, рак яичника или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется рак с микросателлитной нестабильностью (например, со статусом MSI-H). В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность является MSI-Low. В некоторых вариантах осуществления микросателлитная нестабильность представляет собой микросателлитную стабильность (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется рак эндометрия. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеют рак эндометрия с

микросателлитной нестабильностью или рак эндометрия, который является микросателлитно-стабильным (MSS).

В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелоидный лейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL") или множественная миелома ("MM"). В некоторых вариантах осуществления у каждого из пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, имеется гематологический рак с микросателлитной нестабильностью.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые пациенты в популяции пациентов, имеющих рак, ранее получали лечение с помощью одного или более различных методов лечения рака. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые пациенты в популяции пациентов, имеющих рак, ранее получали лечение с помощью одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые пациенты в популяции пациентов, имеющих рак, ранее получали лечение с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины).

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее не лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака.

#### **Краткое описание графических материалов**

Графические материалы, которые состоят из следующих фигур, включены в данный документ исключительно с целью иллюстрации, а не для ограничения.

На фиг. 1 изображено графическое представление логарифмически-линейного профиля зависимости средней концентрации относительно времени после введения однократной дозы антитела к PD-1. Точками обозначена доза 1 мг/кг, квадратами обозначена доза 3 мг/кг, и треугольниками обозначена доза 10 мг/кг. На оси x показано время с момента введения (в часах), и на оси y показана концентрация в сыворотке крови антитела к PD-1 в нг/мл. Планки погрешностей представляют собой  $\pm$  стандартное отклонение.

На фиг. 2A-2B изображено графическое представление логарифмически-линейного профиля зависимости средней концентрации относительно времени после введений однократной дозы антитела к PD-1 в различных дозировках. (A) Точками обозначена доза 1 мг/кг, квадратами обозначена доза 3 мг/кг, и треугольниками обозначена доза 10 мг/кг. (B) Точками обозначена доза 500 мг, и квадратами обозначена доза 1000 мг. На осях x показано время с момента введения (в часах), и на осях y показана концентрация в сыворотке крови антитела к PD-1 в мкг/мл. Планки погрешностей представляют собой  $\pm$  стандартное отклонение.

На фиг. 3 изображено графическое представление взаимосвязи между дозой и воздействием иллюстративного антитела к PD-1.  $AUC_{0-336ч}$  (ч.\*мкг/мл) применяли в качестве модели воздействия, и наблюдали ее линейное увеличение с увеличением дозировки антитела к PD-1.

На фиг. 4 изображено графическое представление взаимосвязи между клиренсом и весом тела. Было обнаружено, что вес тела характеризуется значительной ковариантностью в отношении клиренса антитела к PD-1.

На фиг. 5A-5B изображены результаты анализов занятости рецепторов для доз 1, 3 и 10 мг/кг. На панели A изображен % занятости рецепторов PD-1 в  $CD3^+$  клетках. На панели B изображен показатель стимуляции IL-2.

На фиг. 6A-6D изображены результаты анализов занятости рецепторов для доз 500 мг Q3W и 1000 мг Q6W. На панелях A и C изображен % занятости рецепторов PD-1 в  $CD3^+$  клетках. На панелях B и D изображен показатель стимуляции IL-2.

На фиг. 7A-7B изображено краткое описание ответов на лечение антителом к PD-1. На панели A на фиг. 7 изображен график "дорожек бассейна", и на панели B показана лепестковая диаграмма ответов на лечение иллюстративным связывающим PD-1 средством.

На фиг. 8 изображен процент занятости рецепторов PD-1 антителом к PD-1, измеренный на циркулирующих  $CD3^+$  Т-клетках с помощью проточной цитометрии до введения первой и второй доз 500 мг и снова в конце лечения.

#### **Подробное описание определенных вариантов осуществления**

##### **Определения**

Приблизительно: Термин "приблизительно" при использовании в данном документе в отношении значения относится к значению, которое является сходным в контексте упомянутого значения. Как правило, специалистам в данной области, знакомым с контекстом, будет понятно, что в этом контексте термин "приблизительно" охватывает соответствующую степень отклонения. Например, в некоторых вариантах осуществления термин "приблизительно" может охватывать диапазон значений, которые находятся в пределах 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%,

3%, 2%, 1% или меньше от указанного значения.

### **Введение**

Используемый в данном документе термин "введение", как правило, относится к введению композиции субъекту или в систему для достижения доставки средства, которое представляет собой композицию или содержится в ней. Рядовым специалистам в данной области известно о множестве путей, которые могут в соответствующих обстоятельствах применяться для введения субъекту, например, человеку. Примеры путей введения включают в себя парентеральное, например, внутривенное, внутрикожное, подкожное, пероральное (например, ингаляцией), чрескожное (т.е. местное), чресслизистое и ректальное введение. Например, в некоторых вариантах осуществления введение может быть глазным, пероральным, парентеральным, местным и т.д. В вариантах осуществления введение является парентеральным (например, внутривенным введением). В вариантах осуществления внутривенное введение является внутривенной инфузией. В некоторых конкретных вариантах осуществления введение может быть бронхиальным (например, путем бронхиальной инстилляцией), буккальным, кожным (которое может представлять собой или включать, например, одно или более из местного введения в дерму, внутрикожное, интраназальное, трансдермальное и т.д.), энтеральным, внутриартериальным, внутрикожным, внутрижелудочным, интрамедуллярным, внутримышечным, интраназальным, внутрибрюшинным, интракраниальным, внутривенным, внутрижелудочковым, внутрь конкретного органа (например, внутривенным), мукозальным, назальным, пероральным, ректальным, подкожным, подъязычным, местным, трахеальным (например, путем интратрахеальной инстилляцией), вагинальным, витреальным и т.д. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать только однократную дозу. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать применение фиксированного числа доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать введение доз, которое представляет собой прерывистое (например, множество доз, разделенных во времени) и/или периодическое (например, отдельные дозы, разделенные одинаковым периодом времени) введение доз. В некоторых вариантах осуществления введение может предусматривать непрерывное введение доз (например, перфузию) в течение по меньшей мере выбранного периода времени.

Растворы или суспензии, используемые для парентерального, внутрикожного или подкожного применения, могут включать в себя следующие компоненты: стерильный разбавитель, такой как вода для инъекции, солевой раствор, нелетучие масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие синтетические растворители; противобактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабены; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA); буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для корректировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Значение pH можно корректировать с помощью кислот или оснований, таких как хлористоводородная кислота или гидроксид натрия. Парентеральный препарат может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы с несколькими дозами, сделанные из стекла или пластика.

Для введения с помощью ингаляции соединения доставляют в форме аэрозольного спрея из находящегося под давлением контейнера или дозатора, который содержит подходящий пропеллент, например, газ, такой как диоксид углерода, или небулайзера.

Системное введение также можно осуществлять чресслизистыми или чрескожными средствами. Для чресслизистого или чрескожного введения в составе используют обеспечивающие проникновение средства, подходящие для проникновения через барьер. Такие обеспечивающие проникновение средства обычно известны в уровне техники и включают в себя, например, средства для чресслизистого введения, поверхностно-активные вещества, желчные кислоты и производные фузидовой кислоты. Чресслизистое введение может быть осуществлено путем применения назальных спреев или суппозитория. Для чрескожного введения активные соединения составляют в мази, бальзамы, гели или кремы, как правило, известные в уровне техники.

Соединения также могут быть получены в форме суппозитория (например, с помощью традиционных основ для суппозитория, таких как масло какао и другие глицериды) или удерживающих клизм для ректальной доставки.

### **Аффинность**

Как известно в уровне техники, "аффинность" является мерой прочности, с которой конкретный лиганд связывается со своим партнером. Значения аффинности могут быть измерены различными путями. В некоторых вариантах осуществления аффинность измеряют с помощью количественного анализа. В некоторых таких вариантах осуществления концентрация партнера по связыванию может быть зафиксирована так, чтобы она превышала концентрацию лиганда с целью имитировать физиологические условия. В качестве альтернативы или в дополнение, в некоторых вариантах осуществления концентрация партнера по связыванию и/или концентрация лиганда может варьироваться. В некоторых таких вариантах осуществления аффинность можно сравнивать с эталоном в сравнимых условиях (например, концентрации).

### **Антитело**

Используемый в данном документе термин "антитело" относится к полипептиду, который содержит

элементы канонической последовательности иммуноглобулина, достаточные для обеспечения специфического связывания с конкретным целевым антигеном. Как известно в уровне техники, интактные антитела, продуцируемые в природе, представляют собой тетрамерные средства размером приблизительно 150 кДа, состоящие из двух идентичных полипептидов тяжелых цепей (приблизительно 50 кДа каждый) и двух идентичных полипептидов легких цепей (приблизительно 25 кДа каждый), которые связаны друг с другом с образованием того, что обычно называют "Y-образной" структурой. Каждая тяжелая цепь состоит из по меньшей мере четырех доменов (каждый длиной приблизительно 110 аминокислот) - аминоконцевого варибельного (VH) домена (расположенного на концах Y-структуры), за которым следуют три константных домена: CH1, CH2 и карбоксиконцевой CH3 (расположенный у основания стебля Y). Короткая область, известная как "переключатель", соединяет варибельные и константные области тяжелых цепей. "Шарнир" соединяет домены CH2 и CH3 с остальной частью антитела. Две дисульфидные связи в этой шарнирной области соединяют два полипептида тяжелых цепей друг с другом в интактном антителе. Каждая легкая цепь состоит из двух доменов - аминоконцевого варибельного (VL) домена, за которым следует карбоксиконцевой константный (CL) домен, отделенных друг от друга еще одним "переключателем". Специалисты в данной области хорошо знакомы со структурой и элементами последовательности антител, распознают "варибельные" и "константные" области в предоставленных последовательностях и понимают, что может существовать некоторая гибкость в определении "границы" между такими доменами, так что различные представления одной и той же последовательности цепи антитела может, например, указывать на такую границу в месте, которое смещено на один или более остатков по отношению другого представления той же последовательности цепи антитела. Тетрамеры интактного антитела состоят из двух димеров тяжелая цепь-легкая цепь, в которых тяжелая и легкая цепи связаны друг с другом одной дисульфидной связью; две другие дисульфидные связи соединяют шарнирные области тяжелых цепей друг с другом, за счет чего димеры соединяются друг с другом и образуется тетрамер. Продуцируемые в природе антитела также являются гликозилированными, как правило, по CH2-домену. Каждый домен в природном антителе имеет структуру, характеризующуюся "укладкой иммуноглобулина", образованной из двух бета-листов (например, 3-, 4- или 5-нитевых листов), упакованных друг против друга в сжатую антипараллельную бета-бочку. Каждый варибельный домен содержит три гиперварибельные петли, известные как "определяющие комплементарность области" (CDR1, CDR2 и CDR3), и четыре в некоторой степени инвариантные "каркасные" области (FR1, FR2, FR3 и FR4). Когда природные антитела сворачиваются, FR-области образуют бета-листы, которые обеспечивают структурный каркас для доменов, и области петли CDR как из тяжелой, так и из легкой цепи объединяются в трехмерном пространстве, в результате чего они создают единый гиперварибельный антигенсвязывающий сайт, расположенный на вершине Y-структуры. Fc-область встречающихся в природе антител связывается с элементами системы комплемента, а также с рецепторами на эффекторных клетках, включающих, например, эффекторные клетки, которые опосредуют цитотоксичность. Как известно в уровне техники, аффинность и/или другие характеристики связывания Fc-областей в отношении Fc-рецепторов могут модулироваться посредством гликозилирования или другой модификации. В некоторых вариантах осуществления антитела, продуцируемые и/или используемые в соответствии с настоящим изобретением, включают гликозилированные Fc-домены, в том числе Fc-домены с модификацией или конструированием с помощью такого гликозилирования. Для целей настоящего изобретения в некоторых вариантах осуществления любой полипептид или комплекс полипептидов, который содержит достаточные последовательности доменов иммуноглобулинов, которые находятся в природных антителах, могут упоминаться и/или применяться как "антитело", независимо от того, получен ли такой полипептид естественным путем (например, продуцирован организмом, реагирующим на антиген) или получен с помощью рекомбинантной инженерии, химического синтеза или другой искусственной системы или методики. В некоторых вариантах осуществления антитело является поликлональным; в некоторых вариантах осуществления антитело является моноклональным. В некоторых вариантах осуществления антитело имеет последовательности константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления элементы последовательности антитела являются гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно из уровня техники. Более того, термин "антитело", используемый в данном документе, может относиться в соответствующих вариантах осуществления (если не указано иное или не ясно из контекста) к любой из известных или разработанных в уровне техники конструкций или форматов для использования структурных и функциональных особенностей антитела в альтернативном представлении. Например, в вариантах осуществления антитело, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный без ограничения из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты, и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; слияний полипептид-Fc; однодоменных антител (например, акульих однодоменных антител, таких как IgNAR или их фрагменты); верблюжьих антител; маскированных антител (например, Probodyes®); Small Modular Immunopharmaceuticals ("SMIP™"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHH; Anticalins®;

минител Nanobodies®; BiTE®; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-подобных антител; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins® и KALBITOR®. В некоторых вариантах осуществления у антитела может отсутствовать ковалентная модификация (например, присоединение гликана), которую оно имело бы, если бы было получено естественным путем. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезный груз [например, выявляемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т.д.] или другую боковую группу [например, полиэтиленгликоль и т.д.]).

Антитела включают фрагменты антител. Антитела также включают без ограничения библиотеки экспрессии поликлональных, моноклональных, химерных dAb (доменных антител), одной цепи, F<sub>ab</sub>-, F<sub>ab</sub>'-, F(ab')<sub>2</sub>-фрагментов, scFv и F<sub>ab</sub>. Антитело может быть целым антителом, или иммуноглобулином, или фрагментом антитела.

### Средство на основе антитела

Используемый в данном документе термин "средство на основе антитела" относится к средству, которое специфически связывается с конкретным антигеном. В некоторых вариантах осуществления данный термин охватывает любой полипептид или полипептидный комплекс, который содержит структурные элементы иммуноглобулинов, достаточные для обеспечения специфического связывания. Иллюстративные средства на основе антитела предусматривают без ограничения моноклональные антитела или поликлональные антитела. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела может содержать одну или более последовательностей константной области, которые характерны для антител мыши, кролика, примата или человека. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела может содержать один или более элементов последовательности, являющихся гуманизированными, приматизированными, химерными и т.д., как известно из уровня техники. Во многих вариантах осуществления термин "средство на основе антитела" используется для обозначения одной или более известных из уровня техники или разработанных конструкций или форматов для применения структурных и функциональных признаков антитела в альтернативном представлении. Например, в вариантах осуществления средство на основе антитела, применяемое в соответствии с настоящим изобретением, имеет формат, выбранный без ограничения из интактных антител IgA, IgG, IgE или IgM; би- или мультиспецифических антител (например, Zybodies® и т.д.); фрагментов антител, таких как Fab-фрагменты, Fab'-фрагменты, F(ab')<sub>2</sub>-фрагменты, Fd'-фрагменты, Fd-фрагменты, и выделенных CDR или их наборов; одноцепочечных Fv; слияний полипептид-Fc; однодоменных антител (например, акулиных однодоменных антител, таких как IgNAR или их фрагменты); верблюжьих антител; маскированных антител (например, Probodies®); Small Modular ImmunoPharmaceuticals ("SMIP™"); одноцепочечных или tandemных диател (TandAb®); VHH; Anticalins®; минител Nanobodies®; BiTE®; белков с анкириновым повтором или DARPINs®; Avimers®; DART; TCR-подобных антител; Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®; MicroProteins; Fynomers®, Centyrins® и KALBITOR®. В некоторых вариантах осуществления у антитела может отсутствовать ковалентная модификация (например, присоединение гликана), которую оно имело бы, если бы было получено естественным путем. В некоторых вариантах осуществления антитело может содержать ковалентную модификацию (например, присоединение гликана, полезный груз [например, выявляемый фрагмент, терапевтический фрагмент, каталитический фрагмент и т.д.] или другую боковую группу [например, полиэтиленгликоль и т.д.]). Во многих вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит один или более структурных элементов, известных специалистам в данной области как определяющая комплементарность область (CDR); в некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит по меньшей мере одну CDR (например, по меньшей мере одну CDR тяжелой цепи и/или по меньшей мере одну CDR легкой цепи), которая по существу идентична таковой, встречающейся в эталонном антителе. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что она либо идентична по последовательности, либо содержит от 1 до 5 аминокислотных замен по сравнению с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что она демонстрирует по меньшей мере 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что она демонстрирует по меньшей мере 96%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичность последовательности с эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что по меньшей мере одна аминокислота в пределах включенной CDR подвергнута делеции, добавлена или заменена по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична таковой у эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что 1-5 аминокислот в пределах включенной CDR подвергнуты делеции, добавлены или заменены по сравнению с эталонной CDR, одна-

ко включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что по меньшей мере одна аминокислота в пределах включенной CDR заменена по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична таковой у эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления включенная CDR по существу идентична эталонной CDR в том смысле, что 1-5 аминокислот в пределах включенной CDR подвергнуты делеции, добавлены или заменены по сравнению с эталонной CDR, однако включенная CDR имеет аминокислотную последовательность, которая в остальном идентична эталонной CDR. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой или содержит полипептид, аминокислотная последовательность которого содержит структурные элементы, известные специалистам в данной области как переменный домен иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела представляет собой полипептидный белок со связывающим доменом, который гомологичен или в значительной степени гомологичен связывающему домену иммуноглобулина.

### Связывание

Следует учитывать, что термин "связывание", используемый в данном документе, как правило, относится к нековалентной ассоциации между двумя или более частицами или в них. "Непосредственное" связывание предусматривает физический контакт между частицами или фрагментами; опосредованное связывание предусматривает физическое взаимодействие посредством физического контакта с одной или более промежуточных частиц. Связывание между двумя или более частицами обычно может оцениваться в любом из ряда контекстов, в том числе в тех случаях, когда взаимодействующие частицы или фрагменты изучаются изолированно или в контексте более сложных систем (например, при ковалентной или иной ассоциации с частицей-носителем и/или в биологической системе или клетке). В некоторых вариантах осуществления "связывание" относится к нековалентным взаимодействиям того типа, которые происходят между молекулой иммуноглобулина и антигеном, в отношении которого иммуноглобулин является специфическим. Сила или аффинность иммунологических связывающих взаимодействий могут быть выражены через константу диссоциации ( $K_d$ ) взаимодействия, где меньшая  $K_d$  представляет большую аффинность. Иммунологические свойства связывания выбранных полипептидов могут быть определены количественно с применением способов, хорошо известных в уровне техники. Один такой способ включает измерение скоростей образования и диссоциации комплекса антигенсвязывающий сайт/антиген, при этом данные скорости зависят от концентраций партнеров комплекса, аффинности взаимодействия и геометрических параметров, которые в равной степени влияют на скорость в обоих направлениях. Таким образом, и "константа скорости ассоциации" ( $K_{on}$ ), и "константа скорости диссоциации" ( $K_{off}$ ) могут быть определены путем расчета концентраций и фактических скоростей ассоциации и диссоциации. (См. *Nature* 361:186-87 (1993)). Отношение  $K_{off}/K_{on}$  позволяет аннулировать все параметры, не связанные с аффинностью, и равняется константе диссоциации  $K_d$ . (См. в общем, Davies et al. (1990) *Annual Rev Biochem* 59:439-473).

### Связывающее средство

Как правило, термин "связывающее средство" используется в данном документе в отношении любой частицы, которая связывается с представляющей интерес мишенью, как описано в данном документе. Во многих вариантах осуществления представляющим интерес связывающим средством является средство, которое специфически связывается со своей мишенью, в том аспекте, что оно отличает свою мишень от других потенциальных партнеров по связыванию в конкретном контексте взаимодействия. Как правило, связывающее средство может представлять собой или содержать частицу из любого химического класса (например, полимер, неполимер, малую молекулу, полипептид, углевод, липид, нуклеиновую кислоту и т.д.). В некоторых вариантах осуществления связывающее средство представляет собой одну химическую частицу. В некоторых вариантах осуществления связывающее средство представляет собой комплекс из двух или более отдельных химических частиц, связанных друг с другом в соответствующих условиях посредством нековалентных взаимодействий. Например, специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления связывающее средство может содержать "общий" связывающий фрагмент (например, один из биотина/авидина/стрептавидина и/или класс-специфическое антитело) и "специфический" связывающий фрагмент (например, антитело или аптамеры с определенной молекулярной мишенью), который связан с партнером общего связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления такой подход может позволить модульную сборку множества связывающих средств посредством связывания разных специфических связывающих фрагментов с одним и тем же партнером общего связывающего фрагмента. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат полипептиды (в том числе, например, антитела или фрагменты антител). В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат малые молекулы. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат нуклеиновые кислоты. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой аптамеры. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой полимеры; в некоторых вариантах осуществления связывающие

средства не являются полимерами. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства являются неполимерными в том отношении, что они не имеют полимерных фрагментов. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат углеводы. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат лектины. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат пептидомиметики. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат каркасные белки. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат мимеопоны. В некоторых вариантах осуществления связывающие средства представляют собой или содержат нуклеиновые кислоты, такие как ДНК или РНК.

### **Рак**

Термины "рак", "злокачественность", "новообразование", "опухоль" и "карцинома" используются в данном документе в отношении клеток, которые демонстрируют относительно аномальный, неконтролируемый и/или автономный рост, в результате чего они демонстрируют фенотип аберрантного роста, характеризующийся существенной потерей контроля клеточной пролиферации. В некоторых вариантах осуществления опухоль может представлять собой или содержать клетки, которые являются предраковыми (например, доброкачественными), злокачественными, предметастатическими, метастатическими и/или неметастатическими. В настоящем изобретении конкретно идентифицированы некоторые формы рака, в отношении которых его идеи могут быть особенно подходящими. В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться солидной опухолью (например, метастатической солидной опухолью или солидной опухолью на поздней стадии). В некоторых вариантах осуществления соответствующий рак может характеризоваться гематологической опухолью. Как правило, примеры различных типов форм рака, известных в уровне техники, включают в себя, например, гематопозитические формы рака, в том числе лейкозы, лимфомы (ходжкинскую и неходжкинскую), миеломы и миелолипролиферативные нарушения; саркомы, меланомы, аденомы, карциномы твердых тканей, плоскоклеточные карциномы рта, горла, гортани и легкого, рак печени, формы рака мочеполовой системы, такие как рак предстательной железы, шейки матки, мочевого пузыря, матки, рак эндометрия, и почечноклеточные карциномы, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, кожная или внутриглазная меланома, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, формы рака головы и шеи, рак молочной железы, формы рака желудочно-кишечного тракта и формы рака нервной системы, доброкачественные поражения, такие как папилломы, и т.п.

### **Носитель**

При использовании в данном документе относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному средству или среде-носителю, с которыми вводят композицию. В некоторых иллюстративных вариантах осуществления носители могут включать стерильные жидкости, такие как, например, вода и масла, в том числе масла из нефти, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т.п. В некоторых вариантах осуществления носители представляют собой или включают один или более твердых компонентов. В некоторых вариантах осуществления носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто с помощью различных противобактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, аскорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях будет предпочтительно включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъектируемых композиций может быть достигнута с помощью включения в композицию средства, которое обеспечивает задержку абсорбции, например, моностеарата алюминия и желатина.

### **Комбинированное средство терапии**

Используемый в данном документе термин "комбинированное средство терапии" относится к клиническому вмешательству, при котором субъект одновременно подвергается воздействию двух или более терапевтических схем (например, двух или более средств терапии). В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем могут вводиться одновременно. В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем могут вводиться последовательно (например, первую схему вводят до введения каких-либо доз из второй схемы). В некоторых вариантах осуществления две или более терапевтических схем вводят с перекрытием схем введения дозы. В некоторых вариантах осуществления введение комбинированного средства терапии может предусматривать введение одного или более средств терапии или методов субъекту, получающему другое(-ие) средство(-а) или метод. В некоторых вариантах осуществления комбинированное средство терапии не обязательно требует, чтобы отдельные средства вводились вместе в одной композиции (или даже обязательно в одно и то же время). В некоторых вариантах осуществления два или более средств терапии или методов комбинированной терапии вводят субъекту по отдельности, например, в отдельных композициях, посредством раз-

дельных путей введения (например, одно средство перорально, а другое средство внутривенно) и/или в разные моменты времени. В некоторых вариантах осуществления два или более средств терапии могут быть введены вместе в комбинированной композиции или даже в комбинированном соединении (например, как часть одного химического комплекса или ковалентной частицы), посредством одного и того же пути введения и/или в одно и то же время.

#### **Полный ответ**

Используемый в данном документе термин "полный ответ" или "CR" используется для обозначения исчезновения всех или по существу всех целевых очагов. В некоторых вариантах осуществления CR относится к уменьшению суммы диаметров целевых очагов (т.е. устранению очагов) на приблизительно 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100%, с учетом в качестве эталона суммы диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления CR указывает, что после лечения остается менее приблизительно 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше от общего диаметра очага. Иллюстративные способы оценки полного ответа определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009).

#### **Лекарственная форма или единичная лекарственная форма**

Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "лекарственная форма" может быть использован в отношении физически дискретной единицы активного средства (например, терапевтического или диагностического средства) для введения субъекту. Как правило, каждая такая единица содержит предварительно определенное количество активного средства. В некоторых вариантах осуществления такое количество представляет собой количество единичной дозировки (или ее целую долю), подходящее для введения в соответствии со схемой введения дозы, которая была определена как коррелирующая с требуемым или благоприятным результатом при введении соответствующей популяции (т.е. с терапевтической схемой введения дозы). Средним специалистам в данной области техники понятно, что общее количество терапевтической композиции или средства, вводимое конкретному субъекту, определяется одним или более лечащими врачами и может предусматривать введение нескольких лекарственных форм.

#### **Схема введения дозы или схема**

Специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "схема" может быть использован в отношении набора единичных доз (как правило, более чем одной), которые вводят отдельному субъекту, как правило, разделенных периодами времени. В некоторых вариантах осуществления данное терапевтическое средство характеризуется рекомендованной схемой введения дозы, которая может предусматривать одну или более доз. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы предусматривает множество доз, каждая из которых отделена во времени от других доз. В некоторых вариантах осуществления отдельные дозы отделены друг от друга периодом времени одинаковой продолжительности; в некоторых вариантах осуществления схема введения дозы предусматривает множество доз и по меньшей мере два разных периода времени, разделяющих отдельные дозы. В некоторых вариантах осуществления все дозы в схеме введения дозы имеют одинаковое количество единичных доз. В некоторых вариантах осуществления разные дозы в схеме введения дозы имеют разные количества. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз в количестве второй дозы, отличным от количества первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы включает первую дозу в количестве первой дозы, за которой следуют одна или более дополнительных доз в количестве второй дозы, аналогичном количеству первой дозы. В некоторых вариантах осуществления схема введения дозы коррелирует с желаемым или полезным результатом при введении в соответствующей популяции (т.е. является терапевтической схемой введения дозы). В некоторых вариантах осуществления схема включает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает одну единичную дозу терапевтического средства (например, связывающего PD-1 средства). В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает по меньшей мере одну дозу, где доза предусматривает две или более единичных доз терапевтического средства. Например, дозу 500 мг можно вводить в виде одной единичной дозы 500 мг или в виде двух единичных доз по 250 мг. В некоторых вариантах осуществления схема коррелирует с требуемым или благоприятным результатом или приводит к нему при введении в соответствующей популяции (т.е. представляет собой терапевтическую схему).

#### **Доля рисков**

Используемый в данном документе термин "доля рисков" представляет собой выражение риска или вероятности событий, происходящих в группе лечения, в виде отношения к событиям, происходящим в контрольной группе. Доли рисков могут быть определены с помощью модели Кокса, способа регрессии для данных о выживаемости, который обеспечивает оценку отношения рисков и его доверительного интервала. Доля рисков представляет собой оценку отношения уровня риска в группе лечения по сравнению с контрольной группой. Отношение рисков представляет собой вероятность, что если рассматриваемое событие еще не произошло, оно произойдет в следующем интервале времени, поделенную на длину этого интервала. Предположение о пропорциональной регрессии рисков заключается в том, что



доля рисков является постоянной с течением времени.

### **Гомология**

Используемый в данном документе термин "гомология" относится к общему родству между полимерными молекулами, например, между молекулами нуклеиновой кислоты (например, молекулами ДНК и/или молекулами РНК) и/или между молекулами полипептида. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если их последовательности являются на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% идентичными. В некоторых вариантах осуществления полимерные молекулы считаются "гомологичными" друг другу, если их последовательности являются на по меньшей мере 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 99% сходными (например, содержат остатки с родственными химическими свойствами в соответствующих положениях). Например, как хорошо известно рядовым специалистам в данной области, некоторые аминокислоты, как правило, классифицируют как сходные друг с другом, как "гидрофобные" или "гидрофильные" аминокислоты и/или как имеющие "полярные" или "неполярные" боковые цепи. Замена одной аминокислоты на другую того же типа часто может рассматриваться как "гомологичная" замена.

Как будет понятно специалистам в данной области, доступно множество алгоритмов, которые позволяют сравнивать последовательности для определения степени их гомологии, в том числе путем разрешения пропусков заданной длины в одной последовательности относительно другой при рассмотрении того, какие остатки "соответствуют" друг другу в разных последовательностях. Например, вычисление процента гомологии между двумя последовательностями нуклеиновых кислот можно выполнить путем выравнивания двух последовательностей с целью оптимального сравнения (например, могут быть введены пропуски в одну или обе из первой и второй последовательностей нуклеиновых кислот для оптимального выравнивания, и несоответствующие последовательности могут быть проигнорированы с целью сравнения). В некоторых вариантах осуществления длина последовательности, выровненной в целях сравнения, составляет по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или по существу 100% длины эталонной последовательности. Затем сравнивают нуклеотиды в соответствующих положениях нуклеотидов. Когда положение в первой последовательности занято тем же нуклеотидом, что и соответствующее положение во второй последовательности, то молекулы по этому положению являются идентичными; когда положение в первой последовательности занято нуклеотидом, сходным в отношении соответствующего положения во второй последовательности, то молекулы по этому положению являются сходными. Процент гомологии между двумя последовательностями является функцией числа идентичных и сходных положений, общих для последовательностей, с учетом числа пропусков и длины каждого пропуска, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Иллюстративные алгоритмы и компьютерные программы, применимые для определения процентной гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, включают в себя, например, алгоритм Мейерса и Миллера (CABIOS, 1989, 4: 11-17), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0) с использованием таблицы веса остатков PAM120, штрафа за длину пропуска 12 и штрафа за пропуск 4. Процент гомологии между двумя нуклеотидными последовательностями, в качестве альтернативы, может быть определен, например, с использованием программы GAP в пакете программного обеспечения GCG с применением матрицы NWSgapdna.CMP.

$K_D$ , используемая в данном документе, относится к константе диссоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) из комплекса с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

$K_{off}$ , используемая в данном документе, относится к константе скорости диссоциации в случае диссоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) из комплекса с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

$K_{on}$ , используемая в данном документе, относится к константе скорости ассоциации в случае ассоциации связывающего средства (например, антитела или его связывающего компонента) с его партнером (например, эпитопом, с которым связывается антитело или его связывающий компонент).

### **Нирапариб**

Используемый в данном документе термин "нирапариб" включает любое из соединения в форме свободного основания ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин), формы соли, в том числе фармацевтически приемлемые соли ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина (например, ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидин-тозилат), или его сольватированной или гидратированной формы (например, ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидинтозилата моногидрат). В некоторых вариантах осуществления такие формы могут отдельно обозначаться соответственно как "свободное основание нирапариба", "тозилат нирапариба" и "моногидрат тозилата нирапариба". Если не указано иное, то термин "нирапариб" включает все формы соединения ((3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2H-индазол-2-ил}фенил]пиперидина.

### **Пациент или субъект**

Используемый в данном документе термин "пациент" или "субъект" относится к любому организму, которому вводят предоставленное соединение или соединения, описанные в данном документе, в соответствии с настоящим изобретением, например, для экспериментальных, диагностических, профилактических и/или терапевтических целей. Иллюстративные субъекты включают животных. Термин "животное" относится к любому представителю царства животных. В некоторых вариантах осуществления "животное" относится к людям на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления "животное" относится к отличным от людей животным на любой стадии развития. В некоторых вариантах осуществления отличным от человека животным является млекопитающее (например, грызун, мышь, крыса, кролик, обезьяна, собака, кошка, овца, крупный рогатый скот, примат и/или свинья). В некоторых вариантах осуществления животные включают без ограничения млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, рыб, насекомых и/или червей. В некоторых вариантах осуществления животное может быть трансгенным животным, генетически сконструированным животным и/или клоном. В вариантах осуществления животные представляют собой, например, млекопитающих, таких как мыши, крысы, кролики, отличные от человека приматы и люди; насекомых; червей и т.д. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления субъект может страдать от заболевания, нарушения и/или состояния (например, рака) или быть восприимчивым к ним. Используемый в данном документе термин "популяция пациентов" или "популяция субъектов" относится к множеству пациентов или субъектов.

### **Частичный ответ**

Используемый в данном документе термин "частичный ответ" ("PR") относится к уменьшению прогрессирования опухоли у субъекта, на что указывает уменьшение суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. В некоторых вариантах осуществления PR относится к уменьшению суммы диаметров или целевых очагов на по меньшей мере 30%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки частичного ответа определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009).

### **Фармацевтическая композиция**

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции, в которой активное средство (например, связывающее PD-1 средство) составлено вместе с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. В некоторых вариантах осуществления активное средство присутствует в количестве, соответствующем единичной дозе, подходящем для введения согласно терапевтической схеме, которая показывает статистически значимую вероятность достижения предварительно определенного терапевтического эффекта при введении соответствующей популяции. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть специально составлена для введения в твердой или жидкой форме, в том числе адаптированной для следующего: перорального введения, например, жидкие лекарственные формы для перорального введения (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккальной, подязычной и системной абсорбции, таблетки больших размеров, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; парентерального введения, например, подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекцией в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или состава замедленного высвобождения; местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или аэрозоля, применяемого на коже, в легких или ротовой полости; внутривагинально или внутривлагалищно, например, в виде pessaria, крема или пенки; подconjunctival; внутри глаза; чрескожно или назально, внутрь легких и в отношении других слизистых поверхностей. В некоторых вариантах осуществления активное средство (например, связывающее PD-1 средство) составляют для парентерального введения.

### **Фармацевтически приемлемый**

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемый" применительно к носителю, разбавителю или вспомогательному средству, используемым для составления композиции, раскрытой в данном документе, означает, что носитель, разбавитель или вспомогательное средство должны быть совместимыми с другими ингредиентами композиции и не оказывать вредного воздействия на их реципиента.

### **Выживаемость без прогрессирования**

Используемый в данном документе термин "выживаемость без прогрессирования" означает период времени, в течение которого субъект, у которого имеется заболевание (например, рак), выживает без значительного ухудшения состояния заболевания. Выживаемость без прогрессирования может быть оценена как период времени, в течение которого отсутствует прогрессирование роста опухоли и/или при котором состояние заболевания пациента не определяется как прогрессирование заболевания. В некоторых вариантах осуществления выживаемость без прогрессирования у субъекта, у которого имеется рак, оценивают путем оценки размера опухоли (очага), числа опухолей (очагов) и/или метастазирования.

### **Прогрессирование или прогрессирующее заболевание**

Термин "прогрессирование" роста опухоли или "прогрессирование заболевания" (PD), как исполь-

зуется в данном документе в отношении статуса рака, указывает на увеличение суммы диаметров целевых очагов (опухолей). В некоторых вариантах осуществления прогрессирующее увеличение роста опухоли относится к по меньшей мере 20% увеличению суммы диаметров целевых очагов, принимая за эталон наименьшую сумму в исследовании (она включает сумму на исходном уровне, если таковая является наименьшей в исследовании). В некоторых вариантах осуществления в дополнение к относительному увеличению на 20%, сумма диаметров целевых очагов также должна демонстрировать абсолютное увеличение на по меньшей мере 5 мм. При определении прогрессирования роста опухоли также может быть учтено появление одного или более новых очагов. Прогрессирование в контексте определения выживаемости без прогрессирования также может быть определено, если удовлетворяется по меньшей мере один из следующих критериев: 1) оценка опухоли с помощью CT/MRI явно указывает на прогрессирование заболевания в соответствии с критериями RECIST 1.1 или irRECIST; или 2) с помощью дополнительных диагностических тестов (например, гистология/цитология, ультразвуковые методики, эндоскопия, позитронно-эмиссионная томография) идентифицируют новые очаги или определяют существующие очаги, характерные для явного прогрессирования заболевания И прогрессирования в отношении CA-125 в соответствии с критериями Международной группы по изучению гинекологического рака (GCIg) (см. Rustin et al., *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 419-423, которая включена в данный документ во всей своей полноте); 3) окончательные клинические признаки и симптомы PD, не связанные с незлокачественными или ятрогенными причинами ([i] неустранимая боль, связанная с раком; [ii] кишечная непроходимость, обусловленная злокачественным новообразованием/усугубление дисфункции или [iii] явное симптоматическое усугубление асцита или плеврального выпота) и прогрессирование в отношении CA-125 в соответствии с критериями GCIg.

### **Солидная опухоль**

Используемый в данном документе термин "солидная опухоль" относится к аномальной массе ткани, которая обычно не содержит кист или областей жидкости. В некоторых вариантах солидная опухоль может быть доброкачественной; в некоторых вариантах солидная опухоль может быть злокачественной. Специалистам в данной области техники будет понятно, что различные типы солидных опухолей обычно называют по типу клеток, которые их образуют. Примерами солидных опухолей являются карциномы, лимфомы и саркомы. В некоторых вариантах осуществления солидные опухоли могут представлять собой или включать опухоли надпочечника, желчного протока, мочевого пузыря, кости, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, эндометрия, пищевода, глаза, желчного пузыря, желудочно-кишечного тракта, почки, гортани, печени, легкого, полости носа, носоглотки, полости рта, яичника, полового члена, гипофиза, простаты, сетчатки, слюнной железы, кожи, тонкого кишечника, желудка, яичка, тимуса, щитовидной железы, матки, влагалища и/или вульвы.

### **Стабилизация или стабильное заболевание**

Используемый в данном документе термин "стабилизация" роста опухоли или "стабильное заболевание" (SD) не относится ни к достаточному уменьшению размеров опухоли для определения как PR, ни к достаточному увеличению для определения как PD. В некоторых вариантах осуществления стабилизация относится к изменению (увеличению или уменьшению) суммы диаметров целевых очагов на менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%, принимая за эталон сумму диаметров на исходном уровне. Иллюстративные способы оценки стабилизации роста опухоли или стабильного заболевания определены в рекомендациях RECIST. См., например, E.A. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", *Eur. J. of Cancer*, 45: 228-247 (2009).

### **Терапевтически эффективное количество**

При использовании в данном документе обозначает количество, которое обеспечивает требуемый эффект, для которого его вводят. В некоторых вариантах осуществления данный термин относится к количеству, которое является достаточным при введении популяции, страдающей заболеванием, нарушением и/или состоянием или восприимчивой к ним, в соответствии с терапевтической схемой введения дозы для лечения заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество представляет собой количество, которое уменьшает частоту возникновения и/или тяжесть одного или более симптомов заболевания, нарушения и/или состояния и/или задерживает начало их проявления. Рядовым специалистам в данной области техники будет понятно, что термин "терапевтически эффективное количество" в действительности не требует достижения успешного лечения у конкретного индивидуума. Скорее, терапевтически эффективным количеством может быть такое количество, которое обеспечивает конкретный требуемый фармакологический ответ у значительного числа субъектов при введении пациентам, нуждающимся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления ссылка на терапевтически эффективное количество может быть ссылкой на количество, измеренное в одной или более конкретных тканях (например, ткани, пораженной заболеванием, нарушением или состоянием) или жидкостях (например, крови, слюне, сыворотке крови, поту, слезах, моче и т.д.). Средним специалистам в данной области техники будет понятно, что в некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество конкретного средства или средства терапии может быть составлено и/или введено в однократной дозе. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное средство может быть составлено и/или введено в виде множества доз, например, как

часть схемы введения дозы.

### Лечение

Используемый в данном документе термин "лечение" (также "лечить" или "осуществление лечения") относится к любому введению средства терапии, которое частично или полностью ослабляет, уменьшает интенсивность, улучшает, подавляет, задерживает начало проявления, снижает тяжесть и/или снижает частоту возникновения одного или более симптомов, признаков и/или причин конкретного заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого не проявляются признаки соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния, и/или для субъекта, у которого проявляются только ранние признаки заболевания, нарушения и/или состояния. Альтернативно или дополнительно такое лечение может быть предназначено для субъекта, у которого проявляется один или более установленных признаков соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, который был диагностирован как страдающий от соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния. В некоторых вариантах осуществления лечение может быть предназначено для субъекта, о котором известно, что он имеет один или более факторов восприимчивости, которые статистически коррелируют с повышенным риском развития соответствующего заболевания, нарушения и/или состояния.

### Способы лечения, в том числе способы лечения рака

В данном документе описаны способы лечения нарушений у субъекта (например, нарушений, при которых полезно введение средства терапии на основе антитела к PD-1). Например, средство терапии на основе антитела к PD-1, описанное в данном документе, можно вводить, например, в качестве монотерапии или комбинированного средства терапии, на протяжении периода, достаточного для получения клинической пользы, или согласно схеме, определяемой врачом (например, средство терапии на основе антитела к PD-1 вводят в количествах дозы и при количестве циклов лечения, определяемых врачом).

В вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применимы для лечения Т-клеточных дисфункциональных нарушений (например, рака). В вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применимы для уменьшения опухолей или подавления роста опухолевых клеток у субъекта.

В вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применимы для повышения активации Т-клеток или эффекторной функции Т-клеток у субъекта.

В вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применимы для индуцирования иммунного ответа у субъекта.

В вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, применимы для усиления иммунного ответа или повышения активности иммунной клетки у субъекта.

Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения любого типа инфекционного заболевания (т.е. заболевания или нарушения, вызываемого бактерией, вирусом, грибом или паразитом). Примеры инфекционных заболеваний, которые можно лечить посредством способа по настоящему изобретению, включают без ограничения заболевания, вызываемые вирусом иммунодефицита человека (HIV), респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), вирусом гриппа, вирусом денге, вирусом гепатита В (HBV) или вирусом гепатита С (HCV). Если способ по настоящему изобретению применяют для лечения инфекционного заболевания, то средство на основе антитела к TIM-3 можно вводить в комбинации с по меньшей мере одним противобактериальным средством или по меньшей мере одним противовирусным средством. При этом противобактериальным средством может быть любой подходящий антибиотик, известный из уровня техники.

Противовирусным средством может быть любая вакцина любого подходящего типа, которая специфически нацеливается на конкретный вирус (например, живые аттенуированные вакцины, субъединичные вакцины, рекомбинантные векторные вакцины) и низкомолекулярные противовирусные терапевтические средства (например, ингибиторы вирусной репликации и аналоги нуклеозидов).

Способы по настоящему изобретению можно применять для лечения любого типа аутоиммунного заболевания (т.е. заболевания или нарушения, вызываемого гиперактивностью иммунной системы, при которой организм атакует и повреждает свои собственные ткани), такого как заболевания, описанные, например, в MacKay I.R. and Rose N.R., eds., *The Autoimmune Diseases*, Fifth Edition, Academic Press, Waltham, MA (2014). Примеры аутоиммунных заболеваний, которые можно лечить посредством способа по настоящему изобретению, включают без ограничения рассеянный склероз, сахарный диабет 1 типа, ревматоидный артрит, склеродермию, болезнь Крона, псориаз, системную красную волчанку (SLE) и язвенный колит. Когда способ по настоящему изобретению применяют для лечения аутоиммунного заболевания, то средство на основе антитела к TIM-3 можно применять в комбинации с противовоспалительным средством, включая, например, кортикостероиды (например, преднизон и флутиказон) и нестероидные противовоспалительные средства (NSAID) (например, аспирин, ибупрофен и напроксен).

PD-1 на аномальном уровне экспрессируется при различных формах рака (см., например, Brown et al., *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003) и Flies et. al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84: 409-421 (2011)), и экспрессия PD-L1 у некоторых пациентов с почечноклеточной карциномой коррелирует с аг-

рессивностью опухоли. Способы в соответствии с настоящим изобретением можно применять для лечения любого типа рака, известного в уровне техники.

В вариантах осуществления рак представляет собой аденокарциному, аденокарциному легкого, острый миелоидный лейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL"), аденокортикальную карциному, анальный рак, рак аппендикса, В-клеточный лейкоз, В-клеточную лимфому, рак мочевого пузыря, рак головного мозга, рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак фаллопиевой(-ых) трубы(труб), рак яичек, церебральный рак, рак шейки матки, хориокарциному, хронический миелогенный лейкоз, опухоль CNS, аденокарциному толстой кишки, рак толстой кишки, колоректальный рак, диффузную глиому ствола головного мозга (DIPG), диффузную В-крупноклеточную лимфому ("DLBCL"), эмбриональную рабдомиосаркому (ERMS), рак эндометрия, эпителиальный рак, рак пищевода, саркому Юинга, фолликулярную лимфому ("FL"), рак желчного пузыря, рак желудка, рак желудочно-кишечного тракта, глиому, рак головы и шеи, гематологический рак, гепатоцеллюлярный рак, лимфому Ходжкина/первичную медиастинальную В-клеточную лимфому, рак почки, светлоклеточный рак почки, рак гортани, лейкоз, рак печени, рак легкого, лимфому, меланому, карциному из клеток Меркеля, мезотелиому, моноцитарный лейкоз, множественную миелому, миелому, нейробластическую опухоль CNS, неходжкинскую лимфому (NHL), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак ротовой полости, остеосаркому, рак яичника, карциному яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, первичный рак брюшины, рак предстательной железы, рецидивную или рефрактерную классическую лимфому Ходжкина (сHL), почечноклеточную карциному, ректальный рак, рак слюнной железы (например, опухоль слюнной железы), саркому, рак кожи, мелкоклеточный рак легкого, рак тонкого кишечника, плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, плоскоклеточную карциному ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы), плоскоклеточную карциному пищевода, плоскоклеточную карциному головы и шеи (SCHNC), плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, рак тимуса, тимому, рак щитовидной железы, увеальную меланому, карциному уротелиальных клеток, рак матки, рак эндометрия матки, саркому матки, вагинальный рак, вульварный рак или опухоль Вильмса.

В других вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля (см., например, Bhatia et al., Curr. Oncol. Rep., 13(6): 488-497 (2011), рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых вариантах осуществления рак для лечения в контексте настоящего изобретения представляет собой меланому, почечноклеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля.

В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов имеется гематологический рак. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется гематологический рак, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома ("DLBCL"), лимфома Ходжкина ("HL"), неходжкинская лимфома ("NHL"), фолликулярная лимфома ("FL"), острый миелоидный лейкоз ("AML"), острый лимфобластный лейкоз ("ALL") или множественная миелома ("MM"). В вариантах осуществления рак представляет собой рак, происходящий из кроветворной ткани, такой как острый лимфобластный лейкоз ("ALL"), острый лимфобластный В-клеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, острый миелоидный лейкоз ("AML"), острый промиелоцитарный лейкоз ("APL"), острый монобластный лейкоз, острый эритролейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый миеломоноцитарный лейкоз, острый нелимфобластный лейкоз, острый недифференцированный лейкоз, хронический миелоцитарный лейкоз ("CML"), хронический лимфоцитарный лейкоз ("CLL"), волосатоклеточный лейкоз и множественная миелома; острые и хронические лейкозы, такие как лимфобластные, миелогенные, лимфоцитарные и миелоцитарные лейкозы.

В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому, такую как болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей и истинную полицитемию.

В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному пищевода. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC).

В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному аногенитальной области (например, ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы).

В вариантах осуществления рак представляет собой рак мочевого пузыря, рак молочной железы

(например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC)), рак фаллопиевой трубы(труб), холангиокарциному, аденокарциному толстой кишки, рак эндометрия, рак пищевода, саркому Юинга, рак желудка, светлоклеточный рак почки, рак легкого (например, аденокарциному легкого или плоскоклеточный рак легкого), мезотелиому, рак яичника, рак поджелудочной железы, рак брюшины, рак предстательной железы, рак матки эндометрия или увеальную меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника, рак фаллопиевой трубы (труб) или рак брюшины. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы (например, TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого). В вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак CNS или головного мозга, такой как нейробластома (NB), глиома, диффузная внутренняя мостовая глиома (DIPG), пилоидная астроцитома, астроцитома, анапластическая астроцитома, мультиформная глиобластома, медуллобластома, краниофарингиома, эпендимома, пинеалома, гемангиобластома, акустическая шваннома, олигодендроглиома, менингиома, вестибулярная шваннома, аденома, метастатическая опухоль головного мозга, менингиома, опухоль спинного мозга или медуллобластома. В вариантах осуществления рак представляет собой опухоль CNS.

В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов имеется солидная опухоль. В вариантах осуществления рак представляет собой солидную опухоль такую как фибросаркома, миксосаркома, липосаркома, хондросаркома, остеогенная саркома, хордома, ангиосаркома, эндотелиосаркома, лимфангиосаркома, лимфангиоэндотелиосаркома, синовиома, мезотелиома, опухоль Юинга, лейомиосаркома, рабдомиосаркома, остеосаркома, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак почки, рак поджелудочной железы, рак кости, рак молочной железы, рак яичника, рак предстательной железы, рак пищевода, рак желудка, рак ротовой полости, назальный рак, рак горла, плоскоклеточная карцинома, базальноклеточная карцинома, аденокарцинома, карцинома потовой железы, карцинома сальной железы, папиллярная карцинома, папиллярные аденокарциномы, цистаденокарцинома, медуллярная карцинома, бронхогенная карцинома, почечноклеточная карцинома, гепатома, карцинома желчного протока, хориокарцинома, семинома, эмбриональная карцинома, опухоль Вильмса, рак шейки матки, рак матки, рак яичка, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), мелкоклеточная карцинома легкого, карцинома мочевого пузыря, рак легкого, эпителиальная карцинома, рак кожи, меланома, нейробластома (NB) или ретинобластома. В некоторых вариантах осуществления опухоль является солидной опухолью на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления опухоль является метастатической солидной опухолью. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H.

В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак, такой как рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланома, карцинома из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимомы, аденокортикальная карцинома, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карцинома уротелиальных клеток или плоскоклеточная карцинома (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода), или они восприимчивы к нему. В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак легкого (например, NSCLC), рак почки, меланома, рак шейки матки, колоректальный рак или рак эндометрия (например, рак эндометрия MSS или рак эндометрия MSI-H) или восприимчивость к ним.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гинекологический рак (т.е. рак женской репродуктивной системы, такой как рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, или первичный рак брюшины, или рак молочной железы). В некоторых вариантах осуществления формы рака женской репродуктивной системы включают без ограничения рак яичника, рак фаллопиевой трубы (труб), рак брюшины и рак молочной железы.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника (например, серозный или светлоклеточный рак яичника). В вариантах осуществления рак представляет собой рак фаллопиевой трубы (например, серозный или светлоклеточный рак фаллопиевой трубы). В вариантах осуществления рак представляет собой первичный рак брюшины (например, серозный или светлоклеточный первичный рак брюшины).

В некоторых вариантах осуществления рак яичника представляет собой эпителиальную карциному. Эпителиальная карцинома составляет от 85 до 90% случаев рака яичника. Хотя исторически считается, что данное заболевание развивается на поверхности яичника, новые данные дают основание предположить, что по меньшей мере некоторые разновидности рака яичника берут свое начало от конкретных клеток в части фаллопиевой трубы. Фаллопиевы трубы представляют собой маленькие протоки, которые связывают яичники женщины с ее маткой, и являются частью репродуктивной системы женщины. В нормальной женской репродуктивной системе имеются две фаллопиевы трубы, по одной с каждой сто-

роны матки. Раковые клетки, которые берут свое начало в фаллопиевой трубе, могут выходить на поверхность яичника на ранней стадии. Термин "рак яичника" часто используют для описания форм эпителиального рака, которые берут свое начало в яичнике, в фаллопиевой трубе и слизистой оболочке брюшной полости, называемой брюшиной. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит опухоль половых клеток. Опухоли половых клеток представляют собой тип рака яичника, который развивается в клетках яичников, продуцирующих яйцеклетки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит стромальную опухоль. Стромальные опухоли развиваются в клетках соединительной ткани, удерживающей яичники вместе, которая иногда является тканью, которая вырабатывает женские гормоны, называемые эстрогенами. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой или содержит гранулезоклеточную опухоль. Гранулезоклеточные опухоли могут секретировать эстроген, что приводит к необычному влагалищному кровотечению во время диагностики. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак ассоциирован с дефицитом репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицитом гомологичной репарации ("HRD") и/или мутацией (мутациями) BRCA1/2. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак является чувствительным к средствам на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак отвечал на средство терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак приобрел устойчивость к средству терапии на основе платины. В некоторых вариантах осуществления гинекологический рак однажды продемонстрировал частичный или полный ответ на средство терапии на основе платины (например, частичный или полный ответ на последнее средство терапии на основе платины или на предпоследнее средство терапии на основе платины). В некоторых вариантах осуществления в настоящее время гинекологический рак является устойчивым к средству терапии на основе платины.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. Обычно рак молочной железы начинается либо в клетках молочных желез, известных как дольки, либо в протоках. Реже рак молочной железы может начинаться в стромальных тканях. К ним относятся жировые и волокнистые соединительные ткани молочной железы. Со временем клетки рака молочной железы могут проникать в близлежащие ткани, такие как подмышечные лимфатические узлы или легкие, в ходе процесса, известного как метастазирование. Стадия рака молочной железы, размер опухоли и скорость ее роста представляют собой факторы, которые определяют тип предлагаемого лечения. Варианты лечения включают хирургическое вмешательство по удалению опухоли, медикаментозное лечение, которое включает в себя химиотерапию и гормональную терапию, радиационную терапию и иммунотерапию. Прогноз и уровень выживаемости сильно варьируются; уровни пятилетней относительной выживаемости варьируются от 98 до 23% в зависимости от типа рака молочной железы, который имеет место. Рак молочной железы является вторым по распространенности видом рака в мире, в 2012 г. было зарегистрировано примерно 1,7 миллиона новых случаев заболевания, и он является пятой по распространенности причиной смерти от рака, с примерно 521000 случаев смерти. Из этих случаев примерно 15% являются трижды негативными, при которых не экспрессируется рецептор эстрогена, рецептор прогестерона (PR) или HER2. В некоторых вариантах осуществления трижды негативный рак молочной железы (TNBC) характеризуется как раковые клетки молочной железы, которые являются негативными по экспрессии рецептора эстрогена (<1% клеток), негативными по экспрессии рецептора прогестерона (<1% клеток) и HER2-негативными.

В вариантах осуществления рак представляет собой ER-позитивный рак молочной железы, ER-негативный рак молочной железы, PR-позитивный рак молочной железы, PR-негативный рак молочной железы, HER2-позитивный рак молочной железы, HER2-негативный рак молочной железы, BRCA1/2-позитивный рак молочной железы, BRCA1/2-негативный рак или трижды негативный рак молочной железы (TNBC). В вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы (TNBC).

В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой метастатический рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой рак молочной железы на поздней стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы II стадии, III стадии или IV стадии. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы IV стадии. В некоторых вариантах осуществления рак молочной железы представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления у пациента или популяции пациентов, подлежащих лечению с помощью способов в соответствии с настоящим изобретением, имеется рак эндометрия ("ЕС"), или они восприимчивы к нему. Карцинома эндометрия является наиболее распространенной формой рака женского полового тракта, насчитывающей 10-20 случаев на 100000 человеко-лет. Ежегодное число новых случаев рака эндометрия (ЕС) оценивается в приблизительно 325 тысяч во всем мире. Кроме того, ЕС является наиболее часто встречающимся раком у женщин с постменопаузой. Приблизительно 53% случаев рака эндометрия приходится на развитые страны. В 2015 году в США было диагностировано примерно 55000 случаев ЕС, и в настоящее время отсутствуют одобренные нацеленные терапевтические средства для применения при ЕС. Существует потребность в средствах и схемах, которые обеспечивают улучшение выживаемости при ЕС на поздней стадии и рецидивирующем ЕС при назначении 1L и 2L.

Согласно прогнозам в 2016 году в США от ЕС умрет примерно 10170 человек. Наиболее распространенной гистологической формой является эндометриоидная аденокарцинома, составляющая приблизительно 75-80% диагностированных случаев. Другие гистологические формы включают в себя маточные папиллярные серозные (менее 10%), светлоклеточные 4%, слизистые 1%, плоскоклеточные менее 1% и смешанные приблизительно 10%.

С патогенетической точки зрения ЕС подразделяется на два различных типа, так называемых типа I и II. Опухоли типа I представляют собой эндометриоидные карциномы (ЕЕС) низкой степени и связанные с эстрогеном, при этом опухоли типа II представляют собой неэндометриоидные (НЕЕС) (в основном серозные и светлоклеточные) карциномы. Всемирная организация здравоохранения недавно обновила патологическую классификацию ЕС, признав девять различных подтипов ЕС, но ЕЕС и серозная карцинома (SC) составляют подавляющее большинство случаев. ЕЕС являются связанными с эстрогеном карциномами, которые возникают у пациентов с перименопаузой, и им предшествуют предраковые поражения (гиперплазия эндометрия/эндометриоидная интраэпителиальная неоплазия). Микроскопически при ЕЕС низкой степени (ЕЕС 1-2) содержатся трубчатые железы, несколько напоминающие пролиферативный эндометрий, с архитектурной сложностью со слиянием желез и криброзным характером. ЕЕС высокой степени демонстрирует солидный характер роста. Напротив, SC возникает у пациентов с постменопаузой в отсутствие гиперэстрогенизма. Под микроскопом SC демонстрирует толстые, фиброзные или отечные папиллы с заметной стратификацией опухолевых клеток, клеточным почкованием и анапластическими клетками с крупными эозинофильными цитоплазмами. Подавляющее большинство ЕЕС представляют собой опухоли низкой степени (1 и 2 степени) и связаны с хорошим прогнозом, когда они ограничиваются маткой. ЕЕС 3 степени (ЕЕС3) является агрессивной опухолью с повышенной частотой метастазирования в лимфатические узлы. SC очень агрессивны, не связаны со стимуляцией эстрогенами, в основном возникают у пожилых женщин. ЕЕС 3 и SC считаются опухолями высокой степени злокачественности. SC и ЕЕС3 сравнивали с применением данных программы обзорного наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов (SEER) с 1988 по 2001 гг. Они представляли 10% и 15% ЕС соответственно, но составляли 39% и 27% случаев смерти от рака соответственно.

Формы рака эндометрия также можно классифицировать на четыре молекулярные подгруппы: (1) ультрамутированный/POLE-мутантный; (2) гипермутированный MSI+ (например, MSI-H или MSI-L); (3) с малым числом копий/микросателлитно-стабильный (MSS); и (4) с большим числом копий/серозоподобный. Примерно 28% случаев характеризуются высокой MSI. (Murali, Lancet Oncol. (2014). В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия 2L из подгруппы с дефицитом репарации ошибочного спаривания.

В вариантах осуществления рак эндометрия представляет собой метастатический рак эндометрия.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия MSS.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак эндометрия MSI-H.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой плоскоклеточную карциному легкого. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого (SCLC). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC. В вариантах осуществления рак легкого представляет собой рак легкого с транслокацией ALK (например, NSCLC с транслокацией ALK). В вариантах осуществления рак легкого представляет собой EGFR-мутантный рак легкого (например, EGFR-мутантный NSCLC).

В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный (CRC) рак (например, солидную опухоль). В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак на поздней стадии. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой метастатический колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак MSI-H. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак MSS. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLE-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой POLD-мутантный колоректальный рак. В вариантах осуществления колоректальный рак представляет собой колоректальный рак с высокой TMB.

В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому на поздней стадии. В вариантах осуществления меланома представляет собой метастатическую меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому MSI-H. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому MSS. В вариантах осуществления меланома представляет собой POLE-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой POLD-мутантную меланому. В вариантах осуществления меланома представляет собой меланому с высокой TMB.

В вариантах осуществления рак представляет собой рак на поздней стадии.

В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак.

В вариантах осуществления рак представляет собой рецидивирующий рак (например, рецидивирующий гинекологический рак, такой как рецидивирующий эпителиальный рак яичника, рецидивиру-



щий рак фаллопиевой трубы, рецидивирующий первичный рак брюшины или рецидивирующий рак эндометрия).

Формы рака, которые можно лечить с помощью способов, описанных в данном документе, включают рак, связанный с высокой мутационной нагрузкой опухоли (TMB), формы рака, которые микросателлитно-стабильными (MSS), формы рака, которые характеризуются микросателлитной нестабильностью, формы рака, которые имеют статус высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), формы рака, которые имеют статус низкой микросателлитной нестабильности (MSI-L), формы рака, связанные с высокой TMB и MSI-H (например, формы рака, связанные с высокой TMB и MSI-L или MSS), формы рака, характеризующиеся недостаточностью системы репарации при ошибочном спаривании ДНК, формы рака, имеющие дефект в гене репарации ошибочного спаривания ДНК, гипермутированные формы рака, формы рака, имеющие дефицит репарации посредством гомологичной рекомбинации/дефицит гомологичной репарации ("HRD"), формы рака, содержащие мутацию в полимеразе-дельта (POLD), а также формы рака, содержащие мутацию в полимеразе-эпсилон (POLE).

В некоторых вариантах осуществления опухоль, подлежащая лечению, характеризуется микросателлитной нестабильностью. В некоторых вариантах осуществления опухоль характеризуется статусом высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H). Микросателлитная нестабильность ("MSI") представляет собой или предусматривает изменение в ДНК определенных клеток (таких как опухолевые клетки), при котором число повторов микросателлитов (коротких повторяющихся последовательностей ДНК) отличается от числа повторов, которые содержались в ДНК, из которой она произошла. Приблизительно 15% спорадических колоректальных форм рака (CRC) содержат широко распространенные изменения длины микросателлитных (MS) последовательностей, известные как микросателлитная нестабильность (MSI) (Boland and Goel, 2010). Спорадические опухоли CRC MSI демонстрируют уникальные клинико-патологические особенности, в том числе почти диплоидный кариотип, более высокая частота в популяциях более старшего возраста и у женщин и лучший прогноз (de la Chapelle and Hampel, 2010; Porat et al., 2005). MSI также присутствует в других опухолях, таких как рак эндометрия (EC) матки, наиболее распространенная гинекологическое злокачественное новообразование (Duggan et al., 1994). Одна и та же эталонная панель Bethesda, первоначально разработанная для скрининга наследственного генетического нарушения (синдрома Линча) (Umar et al., 2004), в настоящее время применяется для тестирования MSI при CRC и EC. Тем не менее, гены, которые часто служат мишенью MSI в геномах CRC, редко предусматривают события проскальзывания ДНК в геномах EC (Gurin et al., 1999).

Микросателлитная нестабильность возникает вследствие неспособности исправить ошибки, связанные с репликацией, из-за дефектной системы репарации ошибочного спаривания (MMR) ДНК. Такая неспособность обеспечивает возможность сохранения мутаций ошибочного спаривания по всему геному, но особенно в областях повторяющейся ДНК, известных как микросателлиты, что приводит к увеличению мутационной нагрузки. Было продемонстрировано, что по меньшей мере некоторые опухоли, для которых характерна MSI-H, проявляют улучшенные ответы на определенные средства, направленные против PD-1 (Le et al., (2015) N. Engl. J. Med. 372(26):2509-2520; Westdorp et al., (2016) Cancer Immunol. Immunother. 65(10): 1249-1259). В некоторых вариантах осуществления рак характеризуется микросателлитной нестабильностью, представляющей собой высокую микросателлитную нестабильность (например, статусом MSI-H). В некоторых вариантах осуществления рак имеет статус микросателлитной нестабильности, представляющей собой низкую микросателлитную нестабильность (например, MSI-Low). В некоторых вариантах осуществления рак имеет статус микросателлитной нестабильности как микросателлитно-стабильного (например, статус MSS). В некоторых вариантах осуществления статус микросателлитной нестабильности оценивают с помощью анализа на основе секвенирования нового поколения (NGS), анализа на основе иммуногистохимии (ИHC) и/или анализа на основе ПЦР. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью NGS. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью ИHC. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью ПЦР.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSI-L.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSI-H. В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется солидная опухоль MSI-H. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой рак эндометрия MSI-H. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой солидную опухоль. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой метастатическую опухоль. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой неэндометриальный рак. В вариантах осуществления рак MSI-H представляет собой колоректальный рак.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак MSS. В вариантах осуществления рак MSS представляет собой рак эндометрия MSS.

В вариантах осуществления рак ассоциирован с мутацией POLE (ДНК-полимеразы-эпсилон) (т.е. рак представляет собой POLE-мутантный рак). В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой мутацию в экзонуклеазном домене. В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления мутация POLE представляет собой спорадическую

мутацию. В вариантах осуществления рак MSI также ассоциирован с мутацией POLE. В вариантах осуществления рак MSS также ассоциирован с мутацией POLE. В вариантах осуществления мутацию POLE идентифицируют с применением секвенирования. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления POLE-мутантный рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак яичника или рак тонкого кишечника.

В вариантах осуществления рак ассоциирован с мутацией POLD (ДНК-полимеразы-дельта) (т.е. рак представляет собой POLD-мутантный рак). В вариантах осуществления мутация POLD представляет собой мутацию в экзонуклеазном домене. В вариантах осуществления мутация POLD представляет собой соматическую мутацию. В вариантах осуществления мутация POLD представляет собой генеративную мутацию. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак идентифицируют с применением секвенирования. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой рак эндометрия. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления POLD-мутантный рак представляет собой рак головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется рак с дефицитом репарации ошибочного спаривания (MMRd).

В вариантах осуществления рак MMRd представляет собой колоректальный рак.

Микросателлитная нестабильность может возникать вследствие неспособности исправить ошибки, связанные с репликацией, из-за дефектной системы репарации ошибочного спаривания (MMR) ДНК. Такая неспособность обеспечивает возможность сохранения мутаций ошибочного спаривания по всему геному, но особенно в областях повторяющейся ДНК, известных как микросателлиты, что приводит к увеличению мутационной нагрузки, что может улучшить ответы на определенные средства, направленные против PD-1. Там же. В некоторых вариантах осуществления статус MSI-H оценивают с помощью анализа на основе NGS и/или анализа MSI на основе ПЦР. В некоторых вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с помощью секвенирования следующего поколения. В вариантах осуществления микросателлитную нестабильность выявляют с применением иммуногистохимического (IHC) тестирования.

В вариантах осуществления рак (например, рак MMRd) характеризуется высокой мутационной нагрузкой опухоли (т.е. рак представляет собой рак с высокой TMB). В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-H. В некоторых вариантах осуществления рак ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, ассоциированный с высокой TMB. В некоторых родственных вариантах осуществления рак эндометрия ассоциирован с высокой TMB и MSI-H. В некоторых родственных вариантах осуществления рак эндометрия ассоциирован с высокой TMB и MSI-L или MSS. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой рак легкого (например, мелкоклеточный рак легкого (SCLC) или немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), такой как плоскоклеточный NSCLC или неплоскоклеточный NSCLC). В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак с высокой TMB представляет собой уротелиальный рак.

В вариантах осуществления у пациента имеется рак с повышенной экспрессией инфильтрующих опухоль лимфоцитов (TIL), т.е. у пациента имеется рак с высоким содержанием TIL. В вариантах осуществления рак с высоким содержанием TIL представляет собой рак молочной железы (например, трижды негативный рак молочной железы (TNBC) или HER2-позитивный рак молочной железы). В вариантах осуществления рак с высоким содержанием TIL представляет собой метастатический рак (например, метастатический рак молочной железы).

В вариантах осуществления сигнатуры экспрессии генов, связанных с иммунитетом, могут быть предикторами ответа на средство терапии, направленное против PD-1, в случае рака, как описано в данном документе. Например, генная панель, которая включает в себя гены, связанные с передачей сигнала IFN- $\gamma$ , может быть применима при идентификации пациентов, имеющих рак, которые получают пользу от средства терапии, направленного против PD-1. Иллюстративные генные панели описаны в Ayers et al., J. Clin. Invest., 127(8):2930-2940, 2017. В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой рак молочной железы (например, TNBC) или рак яичника. В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой рак мочевого пузыря, рак желудка, рак желчного протока, рак пищевода или плоскоклеточную карциному головы и шеи (HNSCC). В вариантах осуществления пациент, имеющий рак, характеризуется раком, который представляет собой анальный рак или колоректальный рак.

В некоторых вариантах осуществления у пациента имеется опухоль, которая экспрессирует PD-L1. В некоторых вариантах осуществления статус PD-L1 является повышенным у пациента или популяции пациентов. В некоторых вариантах осуществления профили мутационной нагрузки и базовой экспрессии генов в архивных или свежих биопсиях, полученных до лечения, оценивают до, во время и/или после лечения с помощью средства на основе антитела к PD-1. В некоторых вариантах осуществления у пациентов оценивают статус и/или экспрессию TIM-3 и/или LAG-3.

В некоторых вариантах осуществления, по меньшей мере, некоторых пациентов в популяции пациентов, имеющих рак, ранее не лечили с помощью одного или более различных методов лечения рака.

В некоторых вариантах осуществления пациент ранее получал лечение с помощью одного или более различных методов лечения рака (например, с помощью одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью двух или более других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью цитотоксической терапии. В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью химиотерапии. В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью двух других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии). В вариантах осуществления субъект ранее получал лечение с помощью трех других методов лечения рака (например, с помощью одного или более из методов хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии).

В вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, способ дополнительно включает введение одного или более из хирургического вмешательства, радиотерапии, химиотерапии или иммунотерапии, противоангиогенного средства или противовоспалительного средства. В вариантах осуществления способ дополнительно включает применение химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере некоторые пациенты в популяции пациентов, имеющих рак, ранее получали лечение с помощью химиотерапии (например, химиотерапии на основе платины). Например, пациент, который получал две линии лечения рака, может быть идентифицирован как 2L пациент, имеющий рак (например, 2L пациент, имеющий NSCLC). В вариантах осуществления пациент получал две линии или более линий лечения рака (например, 2L+ пациент, имеющий рак, такой как 2L+ пациент, имеющий рак эндометрия). В вариантах осуществления пациента ранее лечили с помощью средства терапии, направленного против PD-1. В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения рака (например, пациент ранее получал по меньшей мере одну линию или по меньшей мере две линии лечения рака). В вариантах осуществления пациент ранее получал по меньшей мере одну линию лечения метастатического рака (например, пациент ранее получал одну или две линии лечения метастатического рака).

В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления субъект содержит истощенную иммунную клетку (например, истощенную иммунную клетку, которая представляет собой истощенную Т-клетку).

В вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, субъектом является животное (например, млекопитающее). В вариантах осуществления субъектом является человек. В вариантах осуществления субъектом является отличное от человека млекопитающее (например, мыши, крысы, кролики или отличные от человека приматы). Следовательно, способы, описанные в данном документе, могут быть применимы как при лечении человека, так и в ветеринарной медицине.

В вариантах осуществления ингибитор PD-1 (например, антитело к PD-1) вводят внутривенно (например, с помощью внутривенной инфузии).

#### **Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1)**

Белок запрограммированной смерти 1 (PD-1) (также известный как белок запрограммированной смерти клетки 1) представляет собой трансмембранный белок I типа из 268 аминокислот, изначально идентифицированный посредством вычитающей гибридизации в линии Т-клеток мыши, претерпевающих апоптоз (Ishida et al., Embo J., 11: 3887-95 (1992)). PD-1 является представителем семейства CD28/CTLA-4 Т-клеточных регуляторов и экспрессируется на активированных Т-клетках, В-клетках и клетках миелоидной линии дифференцировки (Greenwald et al., Annu. Rev. Immunol., 23: 515-548 (2005) и Sharpe et al., Nat. Immunol., 8: 239-245 (2007)). PD-1 является ингибирующим членом семейства рецепторов CD28, которое также включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al., выше; Okazaki et al. (2002) Curr. Opin. Immunol. 14:391779-82; Bennett et al. (2003) J. Immunol., 170:711-8).

Были идентифицированы два лиганда для PD-1, лиганд-1 для PD (PD-L1) и лиганд-2 для PD (PD-L2), оба принадлежащие к суперсемейству белка B7 (Greenwald et al., выше). PD-L1 экспрессируется у различных типов клеток, включая клетки легкого, сердца, тимуса, селезенки и почки (см., например, Freeman et al., J. Exp. Med., 192(7): 1027-1034 (2000) и Yamazaki et al., J. Immunol., 169(10): 5538-5545 (2002)).

Экспрессия PD-L1 активируется на макрофагах и дендритных клетках (DC) в ответ на обработку липополисахаридом (LPS) и GM-CSF, а также на Т-клетках и В-клетках при передаче сигнала через Т-

клеточные и В-клеточные рецепторы. PD-L1 также экспрессируется у различных линий опухолевых клеток мышиных (см., например, Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(9): 12293-12297 (2002) и Blank et al., *Cancer Res.*, 64(3): 1140-1145 (2004)). В отличие от этого PD-L2 проявляет более ограниченный паттерн экспрессии и экспрессируется, главным образом, антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными клетками и макрофагами) и некоторыми линиями опухолевых клеток (см., например, Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2(3): 261-238 (2001)). Высокий уровень экспрессии PD-L1 в опухолях, будь то на опухолевой клетке, строме или других клетках в пределах опухолевого микроокружения, коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом, предположительно за счет ингибирования эффекторных Т-клеток и активации регуляторных Т-клеток (Treg) в опухоли.

PD-1 отрицательно регулирует активацию Т-клеток, и эта ингибиторная функция связана с иммунорецепторным мотивом переключения на основе тирозина (ITSM) в цитоплазматическом домене (см., например, Greenwald et al., выше и Parry et al., *Mol. Cell. Biol.*, 25: 9543-9553 (2005)). Недостаточность PD-1 может приводить к аутоиммунитету. Например, было показано, что у мышей C57BL/6 с нокаутом гена PD-1, развивается волчанкоподобный синдром (см., например, Nishimura et al., *Immunity*, 11: 141-1151 (1999)). У человека однонуклеотидный полиморфизм в гене PD-1 ассоциирован с более высокой заболеваемостью системной красной волчанкой, диабетом 1 типа, ревматоидным артритом и прогрессированием рассеянного склероза (см., например, Nielsen et al., *Tissue Antigens*, 62(6): 492-497 (2003); Bertias et al., *Arthritis Rheum.*, 60(1): 207-218 (2009); Ni et al., *Hum. Genet.*, 121(2): 223-232 (2007); Tahoori et al., *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29(5): 763-767 (2011) и Kroner et al., *Ann. Neurol.*, 58(1): 50-57 (2005)). Аномальная экспрессия PD-1 также участвует в дисфункциях Т-клеток при некоторых патологиях, таких как иммунная эвазия опухоли и хронические вирусные инфекции (см., например, Barber et al., *Nature*, 439: 682-687 (2006) и Sharpe et al., выше).

Последние исследования демонстрируют, что супрессия Т-клеток, индуцированная PD-1, также играет роль в супрессии противоопухолевого иммунитета. Например, PD-L1 экспрессируется на различных опухолях человека и мыши, а связывание PD-1 с PD-L1 на опухолях приводит к супрессии Т-клеток, а также эвазии и защите опухолей (Dong et al., *Nat. Med.*, 8: 793-800 (2002)). Экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками напрямую ассоциирована с их устойчивостью к лизису под действием противоопухолевых Т-клеток *in vitro* (Dong et al., выше и Blank et al., *Cancer Res.*, 64: 1140-1145 (2004)). Мыши с нокаутом гена PD-1 устойчивы к введению опухолевых клеток (Iwai et al., *Int. Immunol.*, 17: 133-144 (2005)), а Т-клетки от мышей с нокаутом гена PD-1 очень эффективны в отторжении опухоли при адоптивном переносе мышам, несущим опухоль (Blank et al., выше). Блокирование ингибиторных сигналов PD-1 с применением моноклонального антитела может стимулировать противоопухолевый иммунитет хозяина у мышей (Iwai et al., выше и Hirano et al., *Cancer Res.*, 65: 1089-1096 (2005)), а высокие уровни экспрессии PD-L1 в опухолях ассоциированы с неблагоприятным прогнозом для многих типов рака человека (Namanishi et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 3360-335 (2007), Brown et al., *J. Immunol.*, 170: 1257-1266 (2003) и Flies et al., *Yale Journal of Biology and Medicine*, 84(4): 409-421 (2011)).

Ввиду вышеизложенного для лечения различных типов рака были разработаны стратегии ингибирования активности PD-1, а также стратегии иммунопотенцирования (например, для лечения инфекционных заболеваний) (см., например, Ascierto et al., *Clin. Cancer. Res.*, 19(5): 1009-1020 (2013)). При этом для лечения рака были разработаны моноклональные антитела, нацеливающиеся на PD-1 (см., например, Weber, *Semin. Oncol.*, 37(5): 430-4309 (2010) и Tang et al., *Current Oncology Reports*, 15(2): 98-104 (2013)). Например, ниволумаб (также известный как BMS-936558) приводил к полному или частичному ответам при немелкоклеточном раке легкого, меланоме и почечноклеточном раке в фазе I клинического испытания (см., например, Topalian, *New England J. Med.*, 366: 2443-2454 (2012)), а в настоящее время он проходит фазу III клинических испытаний. MK-3575 представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против PD-1, которое продемонстрировало признаки противоопухолевой активности в фазе I клинических испытаний (см., например, Patnaik et al., 2012 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Abstract # 2512). Кроме того, последние данные свидетельствуют о том, что терапевтические средства, нацеливающиеся на PD-1, могут усиливать иммунные ответы против патогенов, таких как HIV (см., например, Porichis et al., *Curr. HIV/AIDS Rep.*, 9(1): 81-90 (2012)). Однако, несмотря на эти успехи, эффективность этих потенциальных терапевтических средств у человека может быть ограничена.

#### Связывающие PD-1 средства

Настоящее изобретение предусматривает способы лечения рака, которые включают введение композиций, которые обеспечивают доставку конкретных средств, связывающих белок запрограммированной смерти клетки 1 (PD-1), согласно схемам, которые могут обеспечивать достижение клинической пользы. В настоящем изобретении описаны, по меньшей мере частично, связывающие PD-1 средства (например, средства на основе антитела к PD-1) и различные связанные с ними композиции и способы. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп PD-1, что блокирует связывание PD-1 с любым одним или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп PD-1, что блокирует связывание PD-1 с двумя

или более из его предполагаемых лигандов. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) связывает эпитоп белка PD-1, что блокирует связывание PD-1 с PD-L1 и/или PD-L2. Связывающие PD-1 средства (например, средства на основе антитела к PD-1) в соответствии с настоящим изобретением могут содержать константную область тяжелой цепи ( $F_c$ ) любого подходящего класса. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, средство на основе антитела к PD-1) содержит константную область тяжелой цепи, которая основана на антителах IgG1, IgG2 или IgG4 дикого типа или их вариантах. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой моноклональное антитело.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с одной или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с двумя или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с двумя или более последовательностями CDR, выбранными из SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменную область тяжелой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и/или переменную область легкой цепи с тремя CDR, которые имеют последовательности под SEQ ID NO: 12, 13 и 14.

SEQ ID NO: 9 (HCDR1) – SYDMS

SEQ ID NO: 10 (HCDR2) – TISGGGSYTYQDSVKG

SEQ ID NO: 11 (HCDR3) – PYYAMDY

SEQ ID NO: 12 (LCDR1) – KASQDVGTA

SEQ ID NO: 13 (LCDR2) – WASTLHT

SEQ ID NO: 14 (LCDR3) – QHYSSYPWT

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7.

SEQ ID NO: 1

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEW  
VSTISGGGSYTYQDSVKGKRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS  
PYYAMDYWGQGTITVTVSSA

SEQ ID NO: 7

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEW  
VSTISGGGSYTYQDSVKGKRTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS  
PYYAMDYWGQGTITVTVSS

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8.

SEQ ID NO: 2

DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTA VAWYQQKPGKAPKLLI  
YWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQG  
TKLEIKR

SEQ ID NO: 8

DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTA VAWYQQKPGKAPKLLI  
YWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQG  
TKLEIK

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит переменный домен тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 1 или SEQ ID NO: 7, и/или переменный домен легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 8. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой или содержит гуманизованное моноклональное антитело (mAb) на основе иммуноглобулина G4 (IgG4). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид IGHG4\*01 человека. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит одну или более мутаций в пределах области тяжелой цепи IgG. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в константной области тяжелой цепи. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит константную область тяжелой цепи IgG4 с одной или более мутациями в шарнирной области. Предполагается, что в некоторых вариантах осуществления мутация в шарнирной области IgG4 может предотвращать обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4

могут предусматривать стабилизирующую мутацию с заменой серина на пролин, которая предотвращает обмен половиной молекулы с другими молекулами IgG4. В некоторых вариантах осуществления одна или более мутаций в шарнирной области IgG4 могут предусматривать мутацию S228P. См., например, J. Biol. Chem. 2015; 290(9):5462-5469.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 3.

**SEQ ID NO: 3.** Полипептид тяжелой цепи антитела к PD-1  
(последовательности CDR)  
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTIS  
GGGSYTYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYA  
MDYWGGQGTTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT  
VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVNHNKPS  
NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV  
VDVSDQEDPEVFQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDW  
LNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLT  
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ  
EGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, аминокислотная последовательность которого содержит SEQ ID NO: 4.

**SEQ ID NO: 4.** Полипептид легкой цепи антитела к PD-1  
(последовательности CDR)  
DIQLTQSPSFLSAYVGDRTVITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYW  
STLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWFQGGTKL  
EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS  
GNSQESVTEQDSKDSYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS  
FNRGEC

Под SEQ ID NO: 3 и 4 описано иллюстративное гуманизованное моноклональное антитело к PD-1, в котором в качестве каркасных последовательностей использованы ген тяжелой цепи IGHG4\*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC\*01 человека. Имеется одиночная точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4. Эта мутация находится в каноническом положении S228, соответствующем остатку 224 из SEQ ID NO: 3. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что эта точечная мутация служит для стабилизации шарнира тяжелой цепи антитела.

Биофизические и биохимические характеристики этого иллюстративного гуманизованного моноклонального антитела к PD-1 соответствовали ожидаемому паттерну дисульфидных связей для молекулы IgG4. Остатки, вовлеченные в ожидаемые меж- и внутрицепочечные дисульфидные связи, приведены в таблице ниже (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи тяжелой цепи иллюстративного средства на основе антитела к PD-1, имеющей аминокислотную последовательность,

изложенную под SEQ ID NO: 3

| ID остатка цистеина согласно Edelman <sup>a</sup> | Остаток HC mAb к PD-1 (положение в SEQ ID NO: 3) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| I                                                 | 22                                               |
| II                                                | 96                                               |
| III                                               | 130                                              |
| IV                                                | 143                                              |
| V                                                 | 199                                              |
| VI                                                | 222                                              |
| VII                                               | 225                                              |
| VIII                                              | 257                                              |
| IX                                                | 317                                              |
| X                                                 | 363                                              |
| XI                                                | 421                                              |

Таблица 2. Ожидаемые остатки, вовлеченные в дисульфидные связи легкой цепи иллюстративного средства на основе антитела к PD-1, имеющей аминокислотную последовательность,

изложенную под SEQ ID NO: 4

| ID остатка цистеина согласно Edelman <sup>a</sup> | Остаток LC mAb к PD-1 (положение в SEQ ID NO: 4) |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| I                                                 | 23                                               |
| II                                                | 88                                               |
| III                                               | 134                                              |
| IV                                                | 194                                              |
| V                                                 | 214                                              |

В данном иллюстративном антителе к PD-1 продемонстрирован занятый сайт N-гликозилирования по остатку аспарагина 293 в домене CH2 каждой тяжелой цепи в последовательности зрелого белка (SEQ

ID NO: 3). Полученное в ходе экспрессии N-гликозилирование по этому сайту представляет собой смесь разновидностей олигосахаридов, как правило, наблюдаемых на IgG, экспрессируемых в культуре клеток млекопитающих, например, ниже показана относительная представленность разновидностей гликанов из препарата данного иллюстративного антитела к PD-1, культивируемого в клетках яичника китайского хомячка (CHO) (табл. 3).

Таблица 3. Анализ гликанов связывающего средства на основе антитела к PD-1

| Вид | Представленность (% от общего числа олигосахаридов) | Описание гликана                                                                              |
|-----|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| G0  | <0,1%                                               | Нефукозилированный олигосахарид типа агалактозилированного двухантенного комплекса            |
| G0F | 19,5%                                               | Олигосахарид типа агалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием    |
| G1  | 0,1%                                                | Нефукозилированный олигосахарид типа моногалактозилированного двухантенного комплекса         |
| G1F | 45,6%                                               | Олигосахарид типа моногалактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием |
| G2F | 27,4%                                               | Олигосахарид типа галактозилированного двухантенного комплекса с коровым фукозилированием     |
| M5  | 0,5%                                                | Олигоманнозидированный N-гликан, Man <sub>5</sub> GlcNAc <sub>2</sub>                         |

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрено средство на основе антитела к PD-1, содержащее по меньшей мере одну тяжелую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3, и по меньшей мере одну легкую цепь иммуноглобулина, имеющую аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 содержит две тяжелые цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 3. В качестве альтернативы или в дополнение, в некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 содержит две легкие цепи иммуноглобулина, каждая из которых имеет аминокислотную последовательность, изложенную под SEQ ID NO: 4. В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 имеет формат канонического антитела.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, атезолизумаб, дурвалумаб, авелумаб или любое из антител, раскрытых в WO 2014/179664.

Пембролизумаб представляет собой моноклональное антитело к PD-1 ("mAb") (также известное как MK-3475, SCH 9000475, Keytruda). Пембролизумаб представляет собой гуманизированное mAb на основе иммуноглобулина изотипа G4/каппа. Механизм действия пембролизумаба заключается в связывании mAb с рецептором PD-1 лимфоцитов с блокированием взаимодействия PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, вырабатываемыми другими клетками в организме, в том числе опухолевыми клетками некоторых форм рака.

Подобным пембролизумабу образом ниволумаб (также известный как BMS-936558, Opdivo) был впервые одобрен FDA в 2014 г. для лечения меланомы, которая не может быть удалена хирургическим путем или подверглась метастазированию после лечения с помощью ипилимумаба и ингибитора BRAF, где это целесообразно.

В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 представляет собой средство, раскрытое в публикации международной заявки на патент WO 2014/179664, полное содержание которой включено в данный документ.

В некоторых вариантах осуществления предусмотрено средство на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела имеет структуру, которая включает одну или более дисульфидных связей. В некоторых вариантах осуществления одна или более дисульфидных связей представляют собой или включают дисульфидную связь в ожидаемом положении иммуноглобулина IgG4.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство гликозилировано по одному или более сайтам. Используемый в данном документе "гликан" означает компонент гликопротеина, представляющий собой сахарный полимер (фрагмент). Термин "гликан" охватывает свободные гликаны, включая гликаны, которые были отщеплены или иным образом высвобождены из гликопротеина. В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, содержащая одну или более гликоформ средства на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления гликан связан с Fc-областью посредством атома N. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство гликозилировано по Asn297 (нумерация по Kabat).

Используемый в данном документе термин "гликоформа" относится к конкретной форме гликопротеина. То есть, если гликопротеин содержит конкретный полипептид, который потенциально может связываться с различными гликанами или наборами гликанов, то каждая отдельная версия гликопротеина (т.е. когда полипептид связан с конкретным гликаном или набором гликанов) обозначается как "гликоформа". В некоторых вариантах осуществления предусмотренная композиция содержит несколько гликоформ одного или более средств на основе тяжелой цепи, легкой цепи и/или антитела, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство связывается с высокой аффинностью с PD-1 человека и яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывание связывающего PD-1 средства может быть охарактеризовано с помощью поверхностного плазмонного резонанса (SPR). В некоторых вариантах осуществления результаты измерений SPR могут продемонстрировать или подтвердить связывание связывающего PD-1 средства со слитым с Fc-доменом PD-1 человека и/или яванского макака. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство связывает PD-1 человека и яванского макака при высокой скорости ассоциации, низкой скорости диссоциации и высокой аффинности (табл. 4). Например, при использовании иллюстративного связывающего PD-1 средства показатели кинетики связывания с PD-1 человека и яванского макака были аналогичными, при этом наблюдалось менее чем 2-кратное отличие в значениях  $K_D$ . Кроме того, связывание иллюстративного связывающего PD-1 средства с PD-1 человека или яванского макака, экспрессированного на клетках CHO-K1, оценивали с помощью проточной цитометрии. Установили, что иллюстративное связывающее PD-1 средство связывается с находящимся на поверхности клетки PD-1 человека и яванского макака с  $EC_{50}$ , составляющей 2,0 и 3,4 нМ, соответственно.

Таблица 4. Связывание связывающего PD-1 средства (содержащего SEQ ID NO: 1 и 2) с PD-1, как определено с помощью поверхностного плазмонного резонанса и анализа связывания с применением клеток CHO, экспрессирующих PD-1

| Вид           | Кинетические параметры (SPR) |                        |            | Клетки CHO, экспрессирующие PD-1 |
|---------------|------------------------------|------------------------|------------|----------------------------------|
|               | $K_{ассоц.} (M^{-1}s^{-1})$  | $K_{диссоц.} (s^{-1})$ | $K_D (nM)$ | $EC_{50} (nM)$                   |
| PD-1 человека | $5,7 \times 10^5$            | $1,7 \times 10^{-4}$   | 0,30       | 2,0                              |
| PD-1 суно     | $4,3 \times 10^5$            | $2,3 \times 10^{-4}$   | 0,53       | 3,4                              |

CHO = яичник китайского хомячка;

суно = яванский макак,

$EC_{50}$  = полумаксимальная эффективная концентрация;

$K_{ассоц.}$  = константа скорости ассоциации;  $K_D$  = константа диссоциации;

$K_{диссоц.}$  = константа скорости диссоциации;

-1 = белок запрограммированной смерти клетки 1;

SPR = поверхностный плазмонный резонанс.

В некоторых вариантах осуществления антагонистическая активность связывающего PD-1 средства в отношении блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1 или PD-L2 может быть подтверждена или определена с применением анализа на основании проточной цитометрии, в котором измеряют связывание меченого PD-L1 и PD-L2, экспрессируемого как белки слияния Fc IgG1 мыши (PD-L1 mFc или PD-L2 mFc), с экспрессирующими PD-1 клетками. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство может эффективно блокировать связывание PD-1/PD-L1 и PD-1/PD-L2 по сравнению с изотипным контролем IgG4.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство может эффективно нейтрализовать активность PD-1 (например, может подавлять связывание PD-1 с PD-L1 и PD-L2). В некоторых вариантах осуществления функциональная антагонистическая активность связывающего PD-1 средства может быть подтверждена или определена с помощью реакции смешанных лимфоцитов (MLR), демонстрирующей усиленное продуцирование интерлейкина (IL)-2 при добавлении связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления анализ с помощью MLR может быть выполнен с использованием первичных человеческих CD4<sup>+</sup> Т-клеток в качестве респондеров и человеческих дендритных клеток в качестве стимуляторов.

#### Экспрессия и состав

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновых кислот. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид тяжелой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 5.



## SEQ ID NO: 5

GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTA CAG CCT  
 GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCT GGA TTC ACT TTC  
 AGT AGC TAT GAC ATG TCT TGG GTC CGC CAG GCT CCA GGG AAG GGG  
 CTG GAG TGG GTC TCA ACC ATT AGT GGT GGT GGT AGT TAC ACC TAC  
 TAT CAA GAC AGT GTG AAG GGG CGG TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT  
 TCC AAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGA GCC GAG  
 GAC ACG GCC GTA TAT TAC TGT GCG TCC CCT TAC TAT GCT ATG GAC  
 TAC TGG GGG CAA GGG ACC ACG GTC ACC GTC TCC TCA GCA TCC ACC  
 AAG GGC CCA TCG GTC TTC CCG CTA GCA CCC TGC TCC AGG AGC ACC  
 TCC GAG AGC ACA GCC GCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC  
 CCC GAA CCA GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTG ACC AGC  
 GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCC TCA GGA CTC TAC  
 TCC CTC AGC AGC GTG GTG ACC GTG CCC TCC AGC AGC TTG GGC ACG  
 AAG ACC TAC ACC TGC AAC GTA GAT CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG  
 GTG GAC AAG AGA GTT GAG TCC AAA TAT GGT CCC CCA TGC CCA CCA  
 TGC CCA GCA CCT GAG TTC CTG GGG GGA CCA TCA GTC TTC CTG TTC  
 CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACT CTC ATG ATC TCC CGG ACC CCT GAG  
 GTC ACG TGC GTG GTG GAC GTG AGC CAG GAA GAC CCC GAG GTC  
 CAG TTC AAC TGG TAC GTG GAT GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG  
 ACA AAG CCG CGG GAG GAG CAG TTC AAC AGC ACG TAC CGT GTG GTC  
 AGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TGG CTG AAC GGC AAG GAG  
 TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GGC CTC CCG TCC TCC ATC GAG  
 AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAA GGG CAG CCC CGA GAG CCA CAG GTG  
 TAC ACC CTG CCC CCA TCC CAG GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTC  
 AGC CTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAC CCC AGC GAC ATC GCC  
 GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AAC AAC TAC AAG ACC  
 ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GAC GGC TCC TTC CTC TAC AGC  
 AGG CTA ACC GTG GAC AAG AGC AGG TGG CAG GAG GGG AAT GTC TTC  
 TCA TGC TCC GTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACA CAG  
 AAG AGC CTC TCC CTG TCT CTG GGT AAA

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство содержит полипептид легкой цепи иммуноглобулина, кодируемый нуклеотидной последовательностью, которая содержит SEQ ID NO: 6.

## SEQ ID NO: 6

GAC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TTC CTG TCT GCA TAT  
 GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC AAG GCC AGT CAG GAT GTG  
 GGT ACT GCT GTA GCC TGG TAT CAG CAA AAA CCA GGG AAA GCC CCT  
 AAG CTC CTG ATC TAT TGG GCA TCC ACC CTG CAC ACT GGG GTC CCA  
 TCA AGG TTC AGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACA  
 ATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TAC TGT CAG  
 CAT TAT AGC AGC TAT CCG TGG ACG TTT GGC CAG GGG ACC AAG CTG  
 GAG ATC AAA CGG ACT GTG GCT GCA CCA TCT GTC TTC ATC TTC CCG  
 CCA TCT GAT GAG CAA TTG AAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC  
 CTG CTG AAT AAC TTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG  
 GTG GAT AAC GCC CTC CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGT GTC ACA  
 GAG CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC AGC CTC AGC AGC ACC CTG  
 ACG CTG AGC AAA GCA GAC TAC GAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC TGC  
 GAA GTC ACC CAT CAG GGC CTC AGC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC  
 AAC AGG GGA GAG TGT

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептид варибельного домена тяжелой цепи PD-1-связывающего иммуноглобулина и/или полипептид варибельного домена легкой цепи PD-1-связывающего иммуноглобулина. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство экспрессируется из вектора, содержащего одну или более последовательностей нуклеиновой кислоты, кодирующих полипептид тяжелой цепи PD-1-связывающего иммуноглобулина и/или полипептид легкой цепи PD-1-связывающего иммуноглобулина. Вектором может быть, например, плазмида, эписома, космида, вирусный вектор (например, ретровирусный или аденовирусный) или фаг. Подходящие векторы и способы их получения хорошо известны в уровне техники (см., например, Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 3rd edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2001), и Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates и John Wiley & Sons, New York, N.Y. (1994)).

В некоторых вариантах осуществления вектор(ы) для экспрессии связывающих PD-1 средств дополнительно содержит(ат) последовательности регуляции экспрессии, такие как промоторы, энхансеры, сигналы полиаденилирования, терминаторы транскрипции, участки внутренней посадки рибосомы (IRES) и т.п., которые обеспечивают экспрессию кодирующей последовательности в клетке-хозяине. Иллюстративные последовательности регуляции экспрессии известны из уровня техники и описаны, например, в Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).

Вектор(ы), содержащий(ие) нуклеиновую кислоту(ы), кодирующую(ие) связывающие PD-1 средства в соответствии с настоящим изобретением, может (могут) быть введен(ы) в клетку-хозяина, способную экспрессировать кодируемые этой нуклеиновой кислотой полипептиды, включая любую подходящую прокариотическую или эукариотическую клетку. Некоторые предпочтительные качества клеток-хозяев включают в себя легкий и стабильный рост, достаточно быструю скорость роста, наличие хорошо охарактеризованных систем экспрессии и/или легкую/эффективную трансформацию или трансфекцию.

В некоторых вариантах осуществления применяют клетки млекопитающих. Из уровня техники известен ряд подходящих клеток-хозяев, представляющих собой клетки млекопитающих, и многие из них доступны из Американской коллекции типовых культур (ATCC, Манассас, Виргиния). Примеры подхо-

дящих клеток млекопитающих включают без ограничения клетки яичника китайского хомячка (CHO) (№ в ATCC CCL61), клетки CHO DHFR (Urlaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97: 4216-4220 (1980)), клетки эмбриональной почки человека (HEK) 293 или клетки 293T (№ в ATCC CRL1573) и клетки 3T3 (№ в ATCC CCL92). Другими подходящими линиями клеток млекопитающих являются линии клеток обезьяны COS-1 (№ в ATCC CRL1650) и линии клеток COS-7 (№ в ATCC CRL1651), а также линия клеток CV-1 (№ в ATCC CCL70).

Дополнительные иллюстративные клетки-хозяева, представляющие собой клетки млекопитающих, включают линии клеток приматов и линии клеток грызунов, в том числе линии трансформированных клеток. Подходящими являются также нормальные диплоидные клетки, штаммы клеток, происходящие из культуры *in vitro* первичной ткани, а также первичные эксплантаты. Другие подходящие линии клеток млекопитающих включают без ограничения клетки нейробластомы мыши N2A, HeLa, клетки мыши L-929 и линии клеток хомячка ВНК или HaK, все из которых доступны от ATCC. Способы отбора подходящих клеток-хозяев, представляющих собой клетки млекопитающих, и способы трансформации, культивирования, амплификации, скрининга и очистки клеток известны из уровня техники.

В некоторых вариантах осуществления клетка млекопитающего представляет собой клетку человека. Например, клеткой млекопитающего может быть линия лимфоидных клеток человека или линия клеток, происходящих из лимфоидных клеток, такая как линия клеток, происходящая из пре-B-лимфоцитов. Примеры линий лимфоидных клеток человека включают без ограничения клетки RAMOS (CRL-1596), Daudi (CCL-213), EB-3 (CCL-85), DT40 (CRL-2111), 18-81 (Jack et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85: 1581-1585 (1988)), клетки Raji (CCL-86) и их производные.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство составлено в виде фармацевтической композиции, содержащей одно или комбинацию моноклональных антител или их антигенсвязывающей(их) части(ей), составленных с фармацевтически приемлемым носителем. Средство на основе антитела к PD-1 может быть составлено отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами (например, в качестве адъюванта). Например, связывающее PD-1 средство может быть введено в комбинации с другими средствами для лечения или предупреждения заболеваний, раскрытых в данном документе (например, рака).

Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях изготовления и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носителем может быть растворитель или дисперсионная среда, содержащая, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т.п.), и их подходящие смеси. Надлежащая текучесть может поддерживаться, например, путем применения покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем применения поверхностно-активных веществ. Во многих случаях может быть целесообразным включать в композицию изотонические средства, например, сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит или хлорид натрия. Пролонгированная абсорбция инъектируемых композиций может быть достигнута с помощью включения в композицию средства, которое обеспечивает задержку абсорбции, например, моностеаратных солей и желатина.

Стерильные инъектируемые растворы могут быть получены путем введения активного соединения в нужном количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией ингредиентов, перечисленных выше, при необходимости, с последующей стерилизационной микрофильтрацией. Как правило, дисперсии получают при помощи введения активного соединения в стерильную среду-носитель, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных выше. В случае стерильных порошков для получения стерильных инъектируемых растворов такие способы получения могут включать вакуумную сушку и сушку вымораживанием (лиофилизация) с получением порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерильно отфильтрованного раствора.

В некоторых вариантах осуществления терапевтическую композицию составляют в виде стерильной жидкости. В некоторых вариантах осуществления композиция не содержит видимых частиц. В некоторых вариантах осуществления композицию составляют в буфере (например, цитратном буфере). В некоторых вариантах осуществления композиция содержит связывающее PD-1 средство и два или более из следующего: цитрат, аргинин, хлорид натрия и полисорбат 80.

В некоторых вариантах осуществления терапевтической композицией в соответствии с настоящим изобретением (например, связывающим PD-1 средством) в асептических условиях заполняют флакон из прозрачного стекла. В некоторых вариантах осуществления такой стеклянный флакон закупоривают с помощью пробки из хлорбутилового эластомера, ламинированной фторполимером, и герметично закрывают с помощью алюминиевого колпачка.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство хранят при 2-8°C. В некоторых вариантах осуществления лекарственный продукт в соответствии с настоящим изобретением не содержит консервантов.

### Общий протокол

Как описано в данном документе, представленные способы включают введение связывающего PD-1 средства пациенту, субъекту или популяции субъектов согласно схеме, которая обеспечивает достижение клинической пользы.

Предусмотренные способы могут обеспечивать различные преимущества (например, клиническую пользу). В вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, обеспечивает достижение клинической пользы. В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой стабилизацию заболевания (SD). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой частичный ответ (PR). В вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ (CR).

В вариантах осуществления комбинированное средство терапии обеспечивает достижение клинической пользы в отношении каждого средства терапии, вводимого пациенту. Например, комбинированное средство терапии может увеличить клиническую пользу, полученную с помощью ингибитора PD-1 (например, любого антитела к PD-1, описанного в данном документе).

В вариантах осуществления пациентом или субъектом является животное. В вариантах осуществления пациентом или субъектом является человек.

В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает по меньшей мере одну парентеральную дозу связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления схема предусматривает несколько парентеральных доз.

В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза представляет собой количество связывающего PD-1 средства, которое находится в диапазоне от приблизительно 5 до приблизительно 5000 мг (например, приблизительно 5 мг, приблизительно 10 мг, приблизительно 50 мг, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 2000 мг, приблизительно 3000 мг, приблизительно 4000 мг, приблизительно 5000 мг или диапазоне, определяемом любыми двумя из вышеуказанных значений). В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза связывающего PD-1 средства составляет 500 или 1000 мг.

В некоторых вариантах осуществления доза представляет собой количество относительно веса тела. В некоторых вариантах осуществления парентеральная доза связывающего PD-1 средства находится в диапазоне от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг веса тела животного или человека; однако дозы выше или ниже данного иллюстративного диапазона попадают в объем настоящего изобретения. Ежедневная парентеральная доза может составлять от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг общей веса тела (например, приблизительно 0,1 мг/кг, приблизительно 0,5 мг/кг, приблизительно 1 мг/кг, приблизительно 2 мг/кг, приблизительно 3 мг/кг, приблизительно 4 мг/кг, приблизительно 5 мг/кг, приблизительно 6 мг/кг, приблизительно 7 мг/кг, приблизительно 8 мг/кг, приблизительно 9 мг/кг, приблизительно 10 мг/кг, приблизительно 12 мг/кг, приблизительно 15 мг/кг, приблизительно 20 мг/кг или находится в диапазоне, определяемом любыми двумя из вышеуказанных значений).

В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1), вводят пациенту в дозе приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 1 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 3 мг/кг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 10 мг/кг каждые три недели.

В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1), вводят пациенту в дозе приблизительно 400 мг. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 400 мг каждые две недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 400 мг каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку дозы приблизительно 400 мг каждые четыре недели.

В некоторых вариантах осуществления композицию, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1), вводят пациенту в дозе приблизительно 500 мг. В некоторых



6 циклов введения дозы (например, первых 3, 4 или 5 циклов введения дозы), а затем обеспечивает доставку второй дозы связывающего PD-1 средства один раз в шесть недель или до тех пор, пока терапия не будет прекращена (например, по причине прогрессирования заболевания, или нежелательного эффекта, или согласно указанию врача). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая обеспечивает доставку первой дозы связывающего PD-1 средства один раз в три недели на протяжении 3, 4 или 5 циклов введения дозы (например, первых 4 циклов введения дозы), а затем обеспечивает доставку второй дозы связывающего PD-1 средства один раз в шесть недель или больше до тех пор, пока терапия не будет прекращена (например, по причине прогрессирования заболевания, или нежелательного эффекта, или согласно указанию врача). В вариантах осуществления способ включает доставку второй дозы связывающего PD-1 средства один раз в шесть недель до тех пор, пока терапия не будет прекращена.

В некоторых вариантах осуществления первая и/или вторая доза связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1) составляет от приблизительно 100 мг до приблизительно 2000 мг (например, приблизительно 100 мг, приблизительно 200 мг, приблизительно 300 мг, приблизительно 400 мг, приблизительно 500 мг, приблизительно 600 мг, приблизительно 700 мг, приблизительно 800 мг, приблизительно 900 мг, приблизительно 1000 мг, приблизительно 1100 мг, приблизительно 1200 мг, приблизительно 1300 мг, приблизительно 1400 мг, приблизительно 1500 мг, приблизительно 1600 мг, приблизительно 1700 мг, приблизительно 1800 мг, приблизительно 1900 или приблизительно 2000 мг). В некоторых вариантах осуществления первая доза и вторая доза являются одинаковыми. В некоторых вариантах осуществления первая доза и вторая доза различаются. В вариантах осуществления первая доза составляет приблизительно 500 мг связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1). В вариантах осуществления первая доза составляет приблизительно 1000 мг связывающего PD-1 средства (например, антитела к PD-1).

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает введение дозы приблизительно 500 мг каждые 3 недели в виде четырех доз с последующим введением по меньшей мере одной дозы приблизительно 1000 мг каждые шесть недель после четвертой дозы приблизительно 500 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные дозы приблизительно 1000 мг вводят каждые шесть недель после первой дозы приблизительно 1000 мг до тех пор, пока не прекратится достижение дальнейшей клинической пользы. В некоторых конкретных вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме введения дозы, которая предусматривает 500 мг на протяжении 4 циклов Q3W, а затем 1000 мг Q6W.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая предусматривает введение дозы 400 мг каждые 3 недели в виде четырех доз с последующим введением по меньшей мере одной дозы 800 мг каждые шесть недель после четвертой дозы 400 мг. В некоторых вариантах осуществления дополнительные дозы 800 мг вводят каждые шесть недель после первой дозы 800 мг до тех пор, пока не прекратится достижение дальнейшей клинической пользы. В некоторых конкретных вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме введения дозы, которая предусматривает 400 мг на протяжении 4 циклов Q3W, а затем 800 мг Q6W.

Терапевтическую или профилактическую эффективность можно отслеживать путем проведения периодической оценки получающих лечение пациентов. В случае повторных введений в течение нескольких дней или более в зависимости от состояния лечение можно повторять до проявления требуемого подавления симптомов заболевания. Однако могут быть применимы и другие схемы введения доз и эти схемы попадают в объем настоящего изобретения.

Требуемая дозировка может доставляться за счет однократного болюсного введения композиции, нескольких болюсных введений композиции или непрерывного инфузионного введения композиции.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят пациенту или популяции субъектов, которые продемонстрировали ответ на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция субъектов продемонстрировали ответ на предшествующую противораковую терапию.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят пациенту или популяции субъектов, которые продемонстрировали отсутствие ответа на предшествующую терапию. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция субъектов не получали или не демонстрировали ответ на предшествующую противораковую терапию.

В вариантах осуществления субъект является неподдающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления субъект является трудно поддающимся лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1. В вариантах осуществления способ, описанный в данном документе, повышает чувствительность субъекта к лечению с помощью средства, которое подавляет PD-1.

В вариантах осуществления средство терапии, направленное против PD-1, описанное в данном документе, вводят в комбинации с одним или более дополнительными средствами терапии (например, средствами терапии, описанными в данном документе). Таким образом, субъекта лечат с помощью сред-

ства терапии, направленного против PD-1, и вводят одно или более дополнительных средств терапии субъекту, за счет чего субъект получает каждое средство терапии.

В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой хирургическое вмешательство. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой радиотерапию. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой химиотерапию. В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой иммунотерапию.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством, таким как, например, другое средство на основе антитела (например, средство на основе антитела, которое связывается с белком гена-3 активации лимфоцитов (LAG-3) или белком-3, содержащим Т-клеточный иммуноглобулиновый домен и муциновый домен (TIM-3)) и/или химиотерапевтическое средство (например, нирапариб). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят до введения дополнительного терапевтического средства, во время или после него. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят до введения химиотерапевтического средства (например, нирапариба), во время или после него.

Средство на основе антитела к PD-1 может быть введено отдельно или в комбинации с другими лекарственными средствами (например, в качестве адъюванта). Например, связывающее PD-1 средство может быть введено в комбинации с другими средствами для лечения или предупреждения заболеваний, раскрытых в данном документе (например, рака). В связи с этим связывающее PD-1 средство можно применять в комбинации с по меньшей мере одним другим противораковым средством, включая, например, любое химиотерапевтическое средство, известное из уровня техники; ионизирующее излучение; низкомолекулярные противораковые средства; противораковые вакцины; биологические средства терапии (например, другие моноклональные антитела, противораковые вирусы, средство генной терапии и адоптивный перенос Т-клеток) и/или хирургическое вмешательство.

Введение связывающего PD-1 средства одновременно или последовательно с дополнительным терапевтическим средством называют в данном документе "комбинированным средством терапии". В случае комбинированного средства терапии связывающее PD-1 средство можно вводить до (например, за 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, через 5 мин, 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 12 ч, 24 ч, 48 ч, 72 ч, 96 ч, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 8 недель или 12 недель) введения дополнительного терапевтического средства субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство и дополнительное терапевтическое средство вводят с интервалом в 1 мин, с интервалом 10 мин, с интервалом 30 мин, с интервалом менее 1 ч, с интервалом от 1 до 2 ч, с интервалом от 2 до 3 ч, с интервалом от 3 до 4 ч, с интервалом от 4 до 5 ч, с интервалом от 5 до 6 ч, с интервалом от 6 до 7 ч, с интервалом от 7 до 8 ч, с интервалом от 8 до 9 ч, с интервалом от 9 до 10 ч, с интервалом от 10 до 11 ч, с интервалом от 11 до 12 ч, с интервалом не более 24 ч или с интервалом не более 48 ч.

### **Ингибиторы PARP**

В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (PARP).

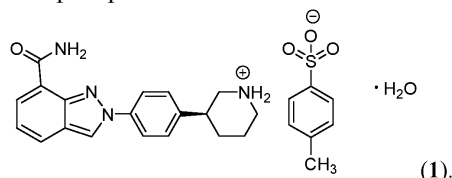
В вариантах осуществления ингибитор PARP ингибирует PARP-1 и/или PARP-2. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В родственных вариантах осуществления средство представляет собой ABT-767, AZD 2461, BGB-290, BGP 15, CEP 8983, CEP 9722, DR 2313, E7016, E7449, флузопариб (SHR 3162), IMP 4297, INO1001, JPI 289, JPI 547, конъюгат моноклональное антитело B3-LysPE40, MP 124, нирапариб (ZEJULA) (MK-4827), NU 1025, NU 1064, NU 1076, NU1085, олапариб (AZD2281), ONO2231, PD 128763, R503, R554, рукапариб (RUBRACA) (AG-014699, PF-01367338), SBP 101, SC 101914, симмипариб, талазопариб (BMN-673), велипариб (ABT-888), WW 46, 2-(4-(трифторметил)фенил)-7,8-дигидро-5Н-тиопирано[4,3-*d*]пиримидин-4-ол и его соли или производные. В некоторых связанных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб, олапариб, рукапариб, талазопариб, велипариб или их соли или производные. В определенных вариантах осуществления средство представляет собой нирапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой олапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой рукапариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой талазопариб или его соль или производное. В некоторых вариантах осуществления средство представляет собой велипариб или его соль или производное.

Нирапариб, (3S)-3-[4-{7-(аминокарбонил)-2Н-индазол-2-ил}фенил]пиперидин, представляет собой доступный при пероральном приеме сильный ингибитор поли(аденозиндифосфат[ADP]-рибоза)полимеразы (PARP)-1 и -2. См. WO 2008/084261 (опубликованную 17 июля 2008 г.), WO 2009/087381 (опубликованную 16 июля 2009 г.) и PCT/US17/40039 (поданную 29 июня 2017 г.), каждая из которых включена в данный документ посредством ссылки во всей полноте. Нирапариб может быть

получен в соответствии со схемой 1 из WO 2008/084261.

В некоторых вариантах осуществления нирапариб может быть получен в виде фармацевтически приемлемой соли. Специалисту в данной области техники будет понятно, что такие формы соли могут существовать в виде сольватированных или гидратированных полиморфных форм. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме гидрата.

В определенных вариантах осуществления нирапариб получен в форме тозилатной соли. В некоторых вариантах осуществления нирапариб получен в форме моногидрата тозилата. Молекулярная структура моногидратной соли тозилата нирапариба показана ниже:



Нирапариб является сильным и селективным ингибитором PARP-1 и PARP-2 с концентрацией, обеспечивающей 50% подавление от контроля ( $IC_{50}$ )=3,8 и 2,1 нМ соответственно, и его селективность является в по меньшей мере 100 раз выше по сравнению с другими представителями семейства PARP. Нирапариб подавляет активность PARP, стимулированную в результате повреждения ДНК, вызванного добавлением перекиси водорода, в различных линиях клеток при  $IC_{50}$  и концентрации, обеспечивающей 90% подавление от контроля ( $IC_{90}$ ), составляющими приблизительно 4 и 50 нМ соответственно.

В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 100 мг свободного основания нирапариба). В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 200 мг свободного основания нирапариба). В вариантах осуществления нирапариб вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба (например, фармацевтически приемлемую соль нирапариба, такую как моногидрат тозилата нирапариба, вводят в дозе, эквивалентной приблизительно 300 мг свободного основания нирапариба).

#### Ингибиторы контрольной точки

В вариантах осуществления дополнительное средство терапии представляет собой иммунотерапию. В вариантах осуществления иммунотерапия предусматривает введение одного или более дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки (например, введение одного, двух, трех, четырех или более дополнительных ингибиторов иммунной контрольной точки).

Иллюстративные мишени для подавления иммунной контрольной точки включают в себя PD-1 (например, подавление с помощью средств терапии, направленных против PD-1, против PD-L1 или против PD-L2), CTLA-4, TIM-3, TIGIT, LAG (например, LAG-3), CEACAM (например, CEACAM-1, -3 и/или -5), VISTA, BTLA, LAIR1, CD160, 2B4, CD80, CD86, B7-H3 (CD276), B7-H4 (VTCN1), HVEM (TNFRSF14 или CD270), KIR, A2aR, MHC класса I, MHC класса II, GALS, аденозин, TGFR (например, TGFR бета), B7-H1, B7-H4 (VTCN1), OX-40, CD137, CD40, IDO и CSF-1R. Следовательно, средства, которые подавляют любую из этих молекул, можно применять в комбинации со средством терапии на основе антитела к PD-1, описанным в данном документе.

В вариантах осуществления ингибитор контрольной точки представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл, токсин или связывающее средство. В вариантах осуществления ингибитором контрольной точки является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления ингибитор иммунной контрольной точки представляет собой средство, которое подавляет TIM-3, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, IDO или CSF1R.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIM-3. В вариантах осуществления ингибитором TIM-3 является связывающее TIM-3 средство (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой ингибитор TIM-3, описанный в WO 2016/161270, которая включена в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте. В вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой TSR-022. Например, ингибитор TIM-3 (например, TSR-022) можно вводить в дозе, составляющей приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг (например, приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 или приблизительно 10 мг/кг), или постоянной дозе от приблизительно 100 до 1500 мг (например, постоянной дозе приблизительно 100 мг; постоянной дозе приблизительно 200 мг; постоянной дозе приблизительно 300 мг; постоянной дозе приблизительно 400 мг; постоянной дозе приблизительно 500 мг; постоянной дозе приблизительно 600 мг; постоянной дозе приблизительно 700 мг; постоянной дозе приблизительно 800 мг; постоянной дозе приблизительно 900 мг; постоянной дозе приблизительно 1000 мг; постоянной дозе приблизительно 1100 мг; постоянной дозе приблизительно 1200 мг; постоянной дозе при-

близительно 1300 мг; постоянной дозе приблизительно 1400 мг или постоянной дозе приблизительно 1500 мг).

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CTLA-4 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CTLA-4 представляет собой связывающее CTLA-4 средство. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором CTLA-4 является ипилимумаб (Yervoy), AGEN1884 или тремелимуаб.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор LAG-3 (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой связывающее LAG-3 средство. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором LAG-3 является IMP321, BMS-986016, GSK2831781, Novartis LAG525 или ингибитор LAG-3, описанный в WO 2016/126858, WO 2017/019894 или WO 2015/138920, каждая из которых включена в данный документ с помощью ссылки во всей своей полноте.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор TIGIT (например, антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент). В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор TIGIT представляет собой связывающее TIGIT средство. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент. В вариантах осуществления ингибитором TIGIT является MTIG7192A, BMS-986207 или OMP-31M32.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор IDO. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор IDO представляет собой связывающее IDO средство. В вариантах осуществления ингибитором IDO является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления ингибитором иммунной контрольной точки является ингибитор CSF1R. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу, нуклеиновую кислоту, полипептид (например, антитело), углевод, липид, металл или токсин. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой малую молекулу. В вариантах осуществления ингибитор CSF1R представляет собой связывающее CSF1R средство. В вариантах осуществления ингибитором CSF1R является антитело, конъюгат антитела или его антигенсвязывающий фрагмент.

В вариантах осуществления ингибитор контрольной точки (например, ингибитор TIM-3, такой как TSR-022) можно вводить в дозе, составляющей приблизительно 1, 3 или 10 мг/кг (например, приблизительно 1 мг/кг; приблизительно 3 мг/кг или приблизительно 10 мг/кг), или постоянной дозе от приблизительно 100 до 1500 мг (например, постоянной дозе приблизительно 100 мг; постоянной дозе приблизительно 200 мг; постоянной дозе приблизительно 300 мг; постоянной дозе приблизительно 400 мг; постоянной дозе приблизительно 500 мг; постоянной дозе приблизительно 600 мг; постоянной дозе приблизительно 700 мг; постоянной дозе приблизительно 800 мг; постоянной дозе приблизительно 900 мг; постоянной дозе приблизительно 1000 мг; постоянной дозе приблизительно 1100 мг; постоянной дозе приблизительно 1200 мг; постоянной дозе приблизительно 1300 мг; постоянной дозе приблизительно 1400 мг или постоянной дозе приблизительно 1500 мг).

В вариантах осуществления средство, направленное против PD-1, вводят в комбинации с по меньшей мере одним дополнительным ингибитором иммунной контрольной точки, или по меньшей мере двумя, или по меньшей мере тремя дополнительными ингибиторами контрольной точки. В вариантах осуществления дополнительно вводят ингибитор PARP.

В вариантах осуществления средство, направленное против PD-1, вводят в комбинации с ингибитором TIM-3 и ингибитором LAG-3. В вариантах осуществления средство, направленное против PD-1, вводят в комбинации с ингибитором TIM-3, ингибитором LAG-3 и ингибитором CTLA-4.

В вариантах осуществления средство, направленное против PD-1, вводят в комбинации с ингибитором LAG-3 и ингибитором PARP (например, нирапарибом). В вариантах осуществления средство, направленное против PD-1, вводят в комбинации с ингибитором TIM-3, ингибитором LAG-3 и ингибитором PARP (например, нирапарибом).

Для пациенток детородного возраста предпочтительно, чтобы пациентка характеризовалась отрица-



тельным тестом на беременность с использованием сыворотки крови в течение периода 72 ч до даты введения первой дозы связывающего средства на основе антитела к PD-1. Также предпочтительно, чтобы пациентки детородного возраста и пациенты мужского пола соглашались применять 2 подходящих способа контрацепции со своим партнером. В некоторых вариантах осуществления пациент соглашается применять 2 подходящих метода контрацепции, начиная со скринингового визита через 150 дней после введения последней дозы исследуемого средства терапии.

#### Измерение ответа опухоли

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза представляет собой полный ответ ("CR"), частичный ответ ("PR") или стабилизацию заболевания ("SD"). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере SD. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления клиническая польза соответствует CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или 95% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают SD. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают по меньшей мере PR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 5% пациентов достигают CR. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают клинической пользы. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 20% пациентов достигают SD.

В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST). В некоторых вариантах осуществления клиническая польза (например, SD, PR и/или CR) определяется согласно руководствам RECIST.

В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли можно измерить, например, с помощью руководств RECIST v 1.1. Руководства предоставлены в Е.А. Eisenhauer, et al., "New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1.)", Eur. J. of Cancer, 45: 228-247 (2009), который включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления руководства RECIST могут служить в качестве основы для всех руководящих положений протокола, связанных с состоянием заболевания. В некоторых вариантах осуществления руководства RECIST используют для оценки ответа опухоли на лечение и/или даты прогрессирования заболевания.

Согласно руководствам RECIST требуется изначальная оценка общей опухолевой нагрузки на исходном уровне, которую используют в качестве сравнительной для последующих измерений. Опухоли можно измерять с применением любой системы визуализации, известной из уровня техники, например, с помощью СТ-сканирования или рентгенографии. Поддающееся измерению заболевание определяют по наличию по меньшей мере одного поддающегося измерению очага. В исследованиях, где первичной конечной точкой является прогрессирование опухоли (либо период времени до прогрессирования, либо доля с прогрессированием за фиксированный период времени), в протоколе должно указываться, ограничен ли допуск пациентов с поддающимся измерению заболеванием или же пригодны только пациенты, у которых имеется неподдающееся измерению заболевание.

Если на исходном уровне присутствует более чем один поддающийся измерению очаг, все очаги вплоть до максимум пяти очагов в целом (и максимум двух очагов на орган), представляющие все пораженные органы, должны быть идентифицированы как целевые очаги, и они будут регистрироваться и измеряться на исходном уровне (это означает, что в тех случаях, когда у пациентов имеется только один или два пораженных участка органа, то соответственно могут быть зарегистрированы максимум два и четыре очага).

Целевые очаги следует выбирать с учетом их размера (очаги с наибольшим диаметром), они должны быть репрезентативными для всех пораженных органов, но, кроме того, должны быть таковыми, которые поддаются воспроизводимым повторным измерениям.

Лимфатические узлы заслуживают особого внимания, поскольку они представляют собой нормальные анатомические структуры, которые могут быть видны при визуализации, даже если они не поражены опухолью. Патологические узлы, которые определяются как поддающиеся измерению и могут быть идентифицированы как целевые очаги, должны удовлетворять критерию короткой оси P15 мм при СТ-сканировании. Только короткая ось этих узлов будет учитываться в суммарном значении на исходном уровне. Короткая ось узла представляет собой диаметр, обычно используемый рентгенологами, чтобы судить о том, поражен ли узел солидной опухолью. Размер узла обычно указывают по двум измерениям в плоскости, в которой получено изображение (для СТ-сканирования это почти всегда осевая плоскость; для MRI плоскость для обнаружения объекта может быть осевой, саггитальной или фронтальной). Меньшая из этих измеряемых показателей представляет собой короткую ось.

Например, узел брюшной полости, который регистрируют с размерами 20×30 мм, имеет короткую ось 20 мм и считается злокачественным поддающимся измерению узлом. В этом примере 20 мм должно

быть записано как измерение узла. Все другие патологические узлы (с короткой осью P10 мм, но <15 мм) должны рассматриваться как нецелевые очаги. Узлы с короткой осью <10 мм рассматриваются как непатологические и не должны регистрироваться или отслеживаться.

Сумму диаметров (наибольших для не узловых очагов, коротких осей для узловых очагов) для всех целевых очагов будут рассчитывать и записывать как сумму диаметров на исходном уровне. Если лимфатические узлы подлежат включению в сумму, то, как отмечено выше, в сумму добавляют только короткую ось. Сумму диаметров на исходном уровне будут использовать в качестве эталона для дальнейшего определения характеристик любой объективной регрессии опухоли в поддающихся измерению параметрах заболевания.

Все другие очаги (или участки заболевания), в том числе патологические лимфатические узлы, необходимо идентифицировать как нецелевые очаги и также регистрировать на исходном уровне. Измерения не требуются, и эти очаги описывают как следующее: "присутствующие", "отсутствующие" или, в редких случаях, "явное прогрессирование". Кроме того, множественные нецелевые очаги, вовлекающие один и тот же орган, можно записывать в виде одной позиции в индивидуальной регистрационной карте (например, "множественные увеличенные лимфатические узлы таза" или "множественные метастазы в печени").

В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли можно измерить с помощью, например, связанных с иммунной системой руководств RECIST (irRECIST), которые включают в себя связанные с иммунной системой критерии ответа (irRC). В irRC измеряются измеряемые поражения, которые характеризуются по меньшей мере одним измерением с минимальным размером 10 мм (при наибольшем диаметре при СТ- или MRI-сканировании) для не узловых поражений, и превышающим или равным 15 мм для узловых поражений, или по меньшей мере 20 мм при рентгенограмме грудной клетки.

В некоторых вариантах осуществления связанные с иммунной системой критерии ответа включают в себя CR (полное исчезновение всех поражений (измеряемых или нет и отсутствие новых поражений)); PR (снижение опухолевой нагрузки на 50% и больше относительно исходного уровня); SD (несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD) или PD (увеличение опухолевой нагрузки на 25% или больше относительно самого низкого уровня). Подробное описание irRECIST можно найти в Bohnsack et al., (2014) ESMO, ABSTRACT 4958, и Nishino et al., (2013) Clin. Cancer Res. 19(14): 3936-43.

В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен либо с помощью irRECIST, либо с помощью RECIST версии 1.1. В некоторых вариантах осуществления ответ опухоли может быть оценен как с помощью irRECIST, так и с помощью RECIST версии 1.1.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические данные можно получить с помощью методик, известных из уровня техники. Из-за неизбежного колебания фармакокинетических и фармакодинамических параметров метаболизма лекарственных средств у субъектов-людей соответствующие компоненты фармакокинетического и фармакодинамического профиля, описывающие конкретную композицию, могут варьироваться. Как правило, в основе фармакокинетических и фармакодинамических профилей лежит определение средних значений параметров в группе субъектов. Группа субъектов включает любое разумное число субъектов, подходящее для определения репрезентативного среднего значения, например 5 субъектов, 10 субъектов, 16 субъектов, 20 субъектов, 25 субъектов, 30 субъектов, 35 субъектов или больше. Среднее значение определяют путем расчета среднего значения всех измерений у субъекта для каждого измеренного параметра.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов ("популяция субъектов"), страдающих метастатическим заболеванием.

В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает в себя одного или более субъектов, которые страдают от рака или подвержены раку. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи, рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), рак почки, рак мочевого пузыря, меланому, карциному из клеток Меркеля, рак шейки матки, вагинальный рак, вульварный рак, рак матки, рак эндометрия, рак яичника, рак фаллопиевой трубы, рак молочной железы, рак предстательной железы, опухоль слюнной железы, тимому, аденокортикальную карциному, рак пищевода, рак желудка, колоректальный рак, рак аппендикса, карциному уротелиальных клеток или плоскоклеточную карциному (например, легкого; аногенитальной области, в том числе ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы; или пищевода). В некоторых определенных вариантах осуществления рак представляет собой рак эндометрия, NSCLC, рак почки, меланому, рак шейки матки, плоскоклеточную карциному (например, легкого) или колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления популяция пациентов включает одного или более субъектов (например, включает или состоит из субъектов), страдающих от рака. Например, в некоторых вариантах осуществления популяция пациентов, страдающих от рака, ранее могла получать лечение с помощью средства терапии, например, облучения и/или химиотерапии.

В некоторых вариантах осуществления фармакокинетический(ие) параметр(ы) может (могут) представлять собой любые параметры, подходящие для описания композиции по настоящему изобретению.

Например, в некоторых вариантах осуществления  $C_{\max}$  составляет приблизительно 1 мкг/мл; приблизительно 5 мкг/мл, приблизительно 10 мкг/мл, приблизительно 15 мкг/мл, приблизительно 20 мкг/мл, приблизительно 25 мкг/мл, приблизительно 30 мкг/мл, приблизительно 35 мкг/мл, приблизительно 40 мкг/мл, приблизительно 45 мкг/мл, приблизительно 50 мкг/мл, приблизительно 55 мкг/мл, приблизительно 60 мкг/мл, приблизительно 65 мкг/мл, приблизительно 70 мкг/мл, приблизительно 75 мкг/мл, приблизительно 80 мкг/мл, приблизительно 85 мкг/мл, приблизительно 90 мкг/мл, приблизительно 95 мкг/мл, приблизительно 100 мкг/мл, приблизительно 150 мкг/мл, приблизительно 200 мкг/мл, приблизительно 250 мкг/мл, приблизительно 300 мкг/мл или любое другое значение  $C_{\max}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля связывающего PD-1 средства.

В некоторых вариантах осуществления  $T_{\max}$  составляет, например, не более чем приблизительно 0,5 ч, не более чем приблизительно 1,0 ч, не более чем приблизительно 1,5 ч, не более чем приблизительно 2,0 ч, не более чем приблизительно 2,5 ч или не более чем приблизительно 3,0 ч или любое другое значение  $T_{\max}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля связывающего PD-1 средства.

Как правило, AUC, описанная в данном документе, представляет собой меру площади под кривой, которая соответствует концентрации аналита в течение выбранного периода времени после введения дозы терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления такой период времени начинается с момента введения дозы (т.е. через 0 ч после введения дозы) и длится приблизительно 2, приблизительно 6, приблизительно 12, приблизительно 36, приблизительно 48, приблизительно 72, приблизительно 168, приблизительно 336, приблизительно 514, приблизительно 682 или более часов после введения дозы. В некоторых вариантах осуществления AUC представляет собой таковую, которую получают с момента времени 0 ч до момента времени 336 ч после введения дозы, описанной в данном документе.

$AUC_{(0-336ч)}$  может составлять, например, приблизительно 500 мкг\*ч./мл, приблизительно 1000 мкг\*ч./мл, приблизительно 1500 мкг\*ч./мл, приблизительно 2000 мкг\*ч./мл, приблизительно 2500 мкг\*ч./мл, приблизительно 3000 мкг\*ч./мл, приблизительно 3500 мкг\*ч./мл, приблизительно 4000 мкг\*ч./мл, приблизительно 4500 мкг\*ч./мл, приблизительно 5000 мкг\*ч./мл, приблизительно 7500 мкг\*ч./мл, приблизительно 10000 мкг\*ч./мл, приблизительно 15000 мкг\*ч./мл, приблизительно 20000 мкг\*ч./мл, приблизительно 25000 мкг\*ч./мл, приблизительно 30000 мкг\*ч./мл, приблизительно 35000 мкг\*ч./мл, приблизительно 40000 мкг\*ч./мл, приблизительно 45000 мкг\*ч./мл, приблизительно 50000 мкг\*ч./мл, приблизительно 65000 мкг\*ч./мл, приблизительно 75000 мкг\*ч./мл, приблизительно 90000 мкг\*ч./мл или любое другое значение  $AUC_{(0-336ч)}$ , подходящее для описания фармакокинетического профиля терапевтического средства (например, связывающего PD-1 средства). В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство (например, антитело к PD-1) вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней  $AUC_{0-336ч}$  кривой концентрация-время в случае связывающего PD-1 средства, которая составляет от 2500 ч.\*мкг/мл до 50000 ч.\*мкг/мл. В некоторых вариантах осуществления схема, как продемонстрировано, в популяции пациентов обеспечивает достижение средней  $AUC_{0-336ч}$  кривой концентрация-время в случае связывающего PD-1 средства, которая составляет приблизительно 3400 ч.\*мкг/мл, приблизительно 11000 ч.\*мкг/мл или приблизительно 36800 ч.\*мкг/мл.

В некоторых вариантах осуществления определена AUC от 0 ч до окончания периода введения дозы ( $AUC_{(0-Tau)}$ ). В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет одну неделю, две недели, три недели, четыре недели, пять недель, шесть недель, семь недель, восемь недель, девять недель или десять недель. В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет 3 недели. В некоторых вариантах осуществления период введения дозы составляет шесть недель.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, которая, как продемонстрировано, обеспечивала достижение такой частоты ответа в соответствующей популяции пациентов, что прогрессирование заболевания наблюдалось не более чем у 50-80% пациентов через 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18 или 20 недель после начала лечения. В некоторых вариантах осуществления прогрессирование заболевания показано у не более 80% пациентов через по меньшей мере 10 недель после начала лечения.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, которая является достаточной для достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 50-90%, через 1, 2, 3, 4 или 5 дней после однократной дозы композиции. В некоторых вариантах осуществления введение композиции, которая обеспечивает доставку связывающего PD-1 средства, является достаточным для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 85%, через 3 дня после приема однократной дозы композиции.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, являющейся достаточной для обеспечения достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов PD-1, через 3 дня после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, являющейся достаточной для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени, например от приблизительно 14 дней до

приблизительно 60 дней после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, являющейся достаточной для обеспечения достижения средней занятости рецепторов PD-1, составляющей по меньшей мере 75%, на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства.

В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, являющейся достаточной для обеспечения достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов PD-1 на протяжении первого периода времени, например, от приблизительно 14 дней до приблизительно 60 дней после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства. В некоторых вариантах осуществления связывающее PD-1 средство вводят согласно схеме, являющейся достаточной для обеспечения достижения среднего показателя стимуляции, составляющего по меньшей мере 1, в функциональном анализе занятости рецепторов PD-1 на протяжении первого периода времени (например, от приблизительно 15 дней до приблизительно 60 дней; в некоторых вариантах осуществления приблизительно 29 дней) после приема однократной дозы связывающего PD-1 средства.

### Примеры

Следующие примеры приведены с целью иллюстрации, а не для ограничения заявленного изобретения.

#### Пример 1. Схемы введения доз для иллюстративного связывающего PD-1 средства

В данном примере описано многоцентровое открытое исследование 1 фазы первого применения препарата у человека, в котором оценивают связывающее PD-1 средство (антитело к PD-1) у пациентов, имеющих опухоли. В частности, в данном примере описаны эффекты дозировок при лечении конкретным связывающим PD-1 средством у пациентов, и в частности у пациентов с солидными опухолями на поздней стадии или метастатическими солидными опухолями. Связывающее PD-1 средство, описанное в настоящем исследовании, предусматривает гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. В частности, конкретное связывающее PD-1 средство, которое содержит вариабельную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В данном иллюстративном антителе к PD-1 в качестве каркасных последовательностей применяются ген тяжелой цепи IGHG4\*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC\*01 человека. Кроме того, имеется одна точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4 по каноническому положению S228.

Включали пациентов с гистологически или цитологически подтвержденной солидной опухолью на поздней стадии (нерезектабельной) или метастатической солидной опухолью, и у которых имело место прогрессирование заболевания после лечения с помощью доступных средств терапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или которые не переносили другое известное средство(а) лечения.

Данное исследование состоит из 2 частей: повышение дозы и расширение когорты. Часть 1 исследования (повышение дозы) предназначена, *inter alia*, для оценки безопасности, профиля PK и PDy, переносимости и противоракового эффекта антитела к PD-1. Применяли модифицированную схему 3+3 для повышения дозы при 1, 3 и 10 мг/кг каждые 2 недели (Q2W). Повышение дозы продолжали до достижения максимальной вводимой дозы 10 мг/кг Q2W и MTD не идентифицировали. DLT не наблюдалось. Предварительные результаты в отношении безопасности указывают на то, что иллюстративное связывающее PD-1 средство является безопасным и хорошо переносимым.

Часть 2 исследования предназначена, *inter alia*, для оценки безопасности и переносимости, профиля PK и PDy антитела к PD-1 при фиксированных дозах 400 или 500 мг, вводимых каждые 3 недели (Q3W), и 800 или 1000 мг, вводимых каждые 6 недель (Q6W), с применением модифицированной схемы 6+6. В части 2 данного исследования оценивали эффекты у пациентов, у которых имеются определенные типы опухолей, такие как рак эндометрия у отдельных когорт, состоящих из опухолей MSS и опухолей MSI-H, трижды негативный рак молочной железы, рак яичника, NSCLC и плоскоклеточная карцинома аногенитальной области (например, плоскоклеточная карцинома ануса, полового члена, шейки матки, влагалища или вульвы).

Определяли фармакокинетические параметры связывающего PD-1 средства у пациентов, которым вводили различные дозы. Как описано в данном документе, в исследование включали по меньшей мере 18 пациентов, при этом включали по меньшей мере 12 субъектов в когорты оценки дозозимитирующей токсичности (DLT) и по меньшей мере 6 субъектов в когорты оценки PK/PDy. Клиренс связывающего PD-1 средства определяли у пациентов после однократной внутривенной инфузии. Введение осуществляли посредством 30-минутной внутривенной инфузии. Каждый из логарифмически-линейных профилей зависимости средней концентрации в сыворотке крови относительно времени после приема однократной дозы антитела к PD-1 в концентрациях 1 мг/кг, 3 мг/кг и 10 мг/кг показан на фиг. 1 и панели А фиг. 2.

Это лечение антителом к PD-1 продемонстрировало пропорциональную дозу PK во всех протестированных дозовых группах (см. табл. 5). Средняя  $C_{max}$  составляла примерно 21, 66 и 224 мкг/мл, и сред-

ная  $AUC_{0-336ч}$  составляла примерно 3378, 10999 и 39303 ч.\*мкг/мл для уровней дозы 1, 3 и 10 мг/кг соответственно. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови находилось в диапазоне 0,5-3 ч для всех трех групп лечения с медианой 1,5 ч. Средние значения клиренса составляли 0,201, 0,117 и 0,152 мл/ч/кг для дозовых групп 1, 3 и 10 мг/кг соответственно. Конечный период полувыведения находился в диапазоне от примерно 201 до 438 ч. Более того, как показано на фиг. 3, иллюстративное анти-тело к PD-1 продемонстрировало величину воздействия, оцененную с помощью  $C_{max}$  и  $AUC$ , которая являлась линейно пропорциональной дозе.

Таблица 5. Средние значения фармакокинетических параметров для групп лечения связывающим PD-1 средством (с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID

NO: 12, 13 и 14) после внутривенной инфузии пациентам

| Доза<br>(мг/кг)    | $C_{max}$<br>(мкг/мл) | $C_{336ч}$<br>(мкг/мл) | $t_{max}$<br>(ч.)    | $t_{1/2}$<br>(ч.) | $AUC_{0-336ч}$<br>(ч.*мкг/мл) | $V_{ss}$<br>(мл/кг) | CL<br>(мл/ч./кг) |
|--------------------|-----------------------|------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------------|---------------------|------------------|
| 1 мг/кг<br>(n=6)   | 21,4 ± 4,43           | 5,99 ± 2,38            | 1,5<br>(0,5—<br>3,0) | 311 ± 149         | 3378 ± 1141                   | 74,2 ± 23,7         | 0,201 ±<br>0,121 |
| 3 мг/кг<br>(n=3)   | 66,4 ± 6,25           | 23,4 ± 1,52            | 1,5<br>(1,5—<br>3,0) | 438 ± 114         | 10999 ± 841                   | 71,7 ± 11,4         | 0,117 ±<br>0,010 |
| 10 мг/кг<br>(n=11) | 244 ± 52,7            | 76,6 ± 25,1            | 1,5<br>(1,5—<br>3,0) | 317 ± 155         | 39303 ± 10301                 | 60,7 ± 16,6         | 0,152 ±<br>0,052 |

Сокращения:  $AUC_{0-336ч}$  = площадь под кривой концентрация-время с момента времени 0 до 336 ч;

$C_{336ч}$  = концентрация в момент времени 336 ч;

CL = клиренс;  $C_{max}$  = максимальная концентрация;

n = количество;

PD-1 = белок запрограммированной смерти клетки 1;

SD = стандартное отклонение;

$t_{1/2}$  = период полувыведения;

$t_{max}$  = время, потребовавшееся для достижения максимальной концентрации;

$V_{ss}$  = объем распределения в равновесном состоянии.

Примечание: данные представлены как среднее значение ± SD для значений  $C_{max}$ ,  $C_{336ч}$ ,

$t_{1/2}$ ,  $AUC_{0-336ч}$ ,  $V_{ss}$  и  $CL$  и медианное значение (диапазон) для значений  $t_{max}$ .

После повторных доз связывающего PD-1 средства на протяжении двухнедельных циклов (Q2W) профили PK для 2 пациентов в группе с дозой 1 мг/кг и 2 пациентов в группе с дозой 3 мг/кг достигали равновесного состояния после 3 доз. Коэффициент накопления, основывающийся на концентрациях в конце интервала введения доз ( $C_{trough}$ ), находился в диапазоне от 1,45 до 2,93.

Для выбора фиксированных доз применяли двухкомpartmentную модель для описания наблюдаемых данных PK и прогнозирования подходящих дозы и схемы. Эффект веса тела в отношении клиренса связывающего PD-1 средства также исследовали. Было обнаружено, что вес тела, превышающий диапазон от 45 кг до 146 кг, не характеризуется значительной ковариантностью в отношении клиренса (см. фиг. 4). Полную занятость рецепторов достигали при концентрации антитела к PD-1 в сыворотке крови, составляющей 2,43 мкг/мл и выше. Согласно результатам прогнозирования на основе модели значение  $C_{trough}$  при равновесном состоянии для 500 мг Q3W и 1000 мг Q6W составило 51,1 и 29,2 мкг/мл с 90% доверительным интервалом, составляющим соответственно (13,4, 111,1) и (4,1, 78,5). Прогнозируемая средняя величина и 90% нижняя граница  $C_{trough}$  при 500 мг Q3W и 1000 мг Q6W составляли приблизительно 21,0 и 12,0; в 5,5 и 1,7 раз выше, чем уровень, необходимый для достижения полной занятости рецепторов клеток периферической крови. Данные, оценивающие дозу и схемы в начале равновесного состояния, представлены в табл. 6 ниже.

Таблица 6. Фармакокинетические параметры для разных схем лечения с помощью связывающего PD-1 средства (с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14)

| Доза и схема | $C_{trough}$<br>(мкг/мл) | 90% доверительный<br>интервал | $C_{max}$<br>(мкг/мл) | $AUC$ (0-<br>Tau)<br>(ч.*мкг/мл) |
|--------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 400 мг Q3W   | 40,9                     | (10,7, 88,9)                  | 142,9                 | 35864                            |
| 500 мг Q3W   | 51,1                     | (13,4, 111,1)                 | 181,7                 | 45445                            |
| 800 мг Q6W   | 23,4                     | (3,3, 62,8)                   | 230,8                 | 66469                            |
| 1000 мг Q6W  | 29,2                     | (4,1, 78,5)                   | 291,8                 | 90848                            |

Эти данные поддерживают введение постоянных доз, в том числе составляющих 400, 500, 800 и/или 1000 мг.

Определяли клиренс связывающего PD-1 средства после введения однократной дозы 500 и 1000 мг.

Логарифмически-линейный профиль зависимости средней концентрации в сыворотке крови относительно времени после приема однократной дозы антитела к PD-1 в концентрациях 500 и 1000 мг показан на панели В фиг. 2, и итоговые фармакокинетические данные в отношении однократной дозы представлены в табл. 7 ниже. Средняя максимальная концентрация составляла примерно 174 и 322 мкг/мл для 500 мг Q3W и 1000 мг Q6W соответственно; средняя площадь под кривой концентрация-время с момента времени 0 до 504 ч ( $AUC_{0-504ч}$ ) и  $AUC_{0-1008ч}$  составляли примерно 36,424 и 91,376 ч.\*мкг/мл соответственно. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови находилось в диапазоне 0,5-3,0 ч для обеих групп лечения с медианой 1,0 и 1,5 ч соответственно. Концентрации в сыворотке крови иллюстративного связывающего PD-1 средства, наблюдаемые через 3 недели после введения дозы 500 мг, были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми через 6 недель после введения дозы 1000 мг.

Таблица 7. Средние значения фармакокинетических параметров для групп лечения, получавших фиксированную дозу связывающего PD-1 средства (с вариательной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариательной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14), после внутривенной инфузии пациентам

| Доза<br>(мг/кг)  | $C_{max}$<br>(мкг/мл) | $C_{last}$<br>(мкг/мл)   | $t_{max}$<br>(ч.) | $AUC_{0-last}$<br>(ч.*мкг/мл) |
|------------------|-----------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| 500 мг<br>(n=6)  | 174 ± 35,2            | 40,2 ± 9,31              | 1,0<br>(0,5—3,0)  | 36424 ± 6674                  |
| 1000 мг<br>(n=7) | 322 ± 101             | 43,7 ± 18,2 <sup>a</sup> | 1,5<br>(0,5—3,0)  | 91376 ± 26808                 |

$AUC_{0-last}$  = площадь под кривой концентрация-время с момента времени 0 до 504 ч (получающая 500 мг когорта) или с/без экстраполяции до 1008 ч (получающая 1000 мг когорта);  $C_{last}$  = последняя подающаяся измерению концентрация в плазме крови;  $C_{max}$  = максимальная концентрация; n = количество; Q3W = каждые 2 недели; Q6W = каждые 6 недель; SD = стандартное отклонение;  $t_{max}$  = время, потребовавшееся для достижения максимальной концентрации; данные представлены как среднее значение ± SD для значений  $C_{max}$ ,  $C_{last}$ ,  $AUC_{0-last}$  и медианное значение (диапазон) для значений  $t_{max}$ .  $C_{max}$  измеряли в момент времени 504 ч для группы, получающей 500 мг Q3W, и 1008 ч для группы, получающей 1000 мг Q6W, <sup>a</sup>n=5

Пример 2. Связывание с PD-1-мишенью иллюстративного связывающего PD-1 средства

В данном примере описана способность иллюстративного связывающего PD-1 средства, которое представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1, связываться со своей мишенью (например, с рецептором PD-1). В частности, иллюстративного антитела к PD-1, которое содержит вариательную область тяжелой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариательную область легкой цепи, содержащую последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. Связывание с мишенью средства на основе антитела к PD-1 определяли путем измерения занятости рецепторов PD-1 в периферической крови от пациентов после введения первой дозы средства на основе антитела к PD-1. Применяли два анализа: первый анализ, называемый традиционный анализ занятости рецепторов (сRO), обеспечивает меру непосредственного связывания средства на основе антитела к PD-1 с CD3<sup>+</sup> клетками, и второй анализ, называемый функциональный анализ занятости рецепторов (fRO), обеспечивает измерение продуцирования IL-2 стимулированными ex vivo Т-клетками после введения средства на основе антитела к PD-1.

#### Результаты анализа сRO

Для измерения непосредственного связывания в анализе сRO, PBMC выделяли из пациентов на исходном уровне, а также в дни 3 и 15 после введения первой дозы средства на основе антитела к PD-1. Кроме того, дополнительные образцы от некоторых пациентов собирали в дни 22 и 29 после введения первой дозы. Занятость рецепторов PD-1 средством на основе антитела к PD-1 измеряли на циркулирующих CD3<sup>+</sup> Т-клетках с помощью проточной цитометрии.

После приема однократной дозы средства на основе антитела к PD-1 при 1, 3 или 10 мг/кг среднее значение процента занятости в день 3 при всех уровнях дозы составило приблизительно 90%. В соответствии с опубликованными данными в отношении ниволумаба (Brahmer et al., 2010) среднее значение занятости, составляющее примерно 80%, поддерживается на протяжении первых 29 дней после приема однократной дозы 1 мг/кг (табл. 8; прекращение сбора данных 30 сентября 2016 г.)

Таблица 8. Среднее значение процента занятости PD-1 для средства на основе антитела к PD-1 в CD3<sup>+</sup> клетках при уровнях дозы 1, 3 и 10 мг/кг

| Доза     | Процент занятости PD-1, среднее значение $\pm$ SD (N) |                        |                        |                        |                         |
|----------|-------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|
|          | Исходный уровень                                      | День 3                 | День 15                | День 22                | День 29                 |
| 1 мг/кг  | 3,23 $\pm$ 3,12<br>(6)                                | 95,6 $\pm$ 17,1<br>(6) | 84,3 $\pm$ 4,27<br>(6) | 82,8 $\pm$ 3,67<br>(3) | 77,8 $\pm$ 0,514<br>(2) |
| 3 мг/кг  | 5,75 $\pm$ 1,72<br>(3)                                | 88,0 $\pm$ 5,42<br>(3) | 85,9 $\pm$ 2,49<br>(3) | н/д                    | н/д                     |
| 10 мг/кг | 2,42 $\pm$ 0,898<br>(5)                               | 86,9 $\pm$ 4,08<br>(5) | 85,8 $\pm$ 7,45<br>(3) | н/д                    | н/д                     |

Сокращения: CD = кластер дифференцировки;

n = количество;

н/д = нет данных;

PD-1 = белок запрограммированной смерти клетки 1;

SD = стандартное отклонение.

Результаты в отношении занятости рецепторов, оцененной для вводимых доз при уровнях доз иллюстративного связывающего PD-1 средства 1, 3 и 10 мг/кг, также показаны на панели А фиг. 5.

Кроме того, показатели занятости рецепторов PD-1, оцененные выше, поддерживались на протяжении трех и шести недель для уровней вводимых фиксированных доз, составляющих 500 мг Q3W (n=6) и 1000 мг Q6W (n=7) соответственно. Результаты в отношении занятости рецепторов иллюстративным связывающим PD-1 средством при уровнях дозы 500 и 1000 мг показаны на панелях А и С фиг. 6 соответственно.

#### Результаты анализа fRO

Для получения функциональных показаний занятости рецепторов в анализе fRO цельную кровь собирали на исходном уровне, а также в дни 3 и 15 после введения первой дозы. Кроме того, от некоторых пациентов дополнительно собирали образцы в дни 22 и 29 после введения первой дозы. Занятость рецепторов PD-1 средством на основе антитела к PD-1 измеряли на циркулирующих Т-клетках как функцию продуцирования IL-2 после стимуляции ex vivo с помощью суперантигена, представляющего собой стафилококковый энтеротоксин В (SEB), в присутствии насыщающих концентраций средства на основе антитела к PD-1 или изотипного контроля (Patnaik et al., 2015). В этом анализе показатель стимуляции IL-2, составляющий 1, отражает уровень стимуляции, близкий к максимальному уровню стимуляции, и отражает максимальную занятость рецепторов.

После приема однократной дозы средства на основе антитела к PD-1 среднее значение показателя стимуляции IL-2, составляющее 1, достигали в день 3 при всех уровнях дозы. Среднее значение показателя стимуляции IL-2, составляющее примерно 1, сохранялось в течение 29 дней после приема однократной дозы 1 мг/кг (табл. 9).

Таблица 9. Среднее значение показателя стимуляции IL-2 в анализе fRO при уровнях дозы средства на основе антитела к PD-1, составляющих 1, 3 и 10 мг/кг

| Доза     | Процент занятости PD-1, среднее значение $\pm$ SD (n=) |                           |                           |                         |                         |
|----------|--------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          | Исходный уровень                                       | День 3                    | День 15                   | День 22                 | День 29                 |
| 1 мг/кг  | 1,69 $\pm$ 0,241<br>(6)                                | 1,01 $\pm$ 0,073<br>(6)   | 1,00 $\pm$ 0,0513<br>(6)  | 1,32 $\pm$ 0,276<br>(2) | 1,08 $\pm$ 0,064<br>(2) |
| 3 мг/кг  | 1,62 $\pm$ 0,236<br>(3)                                | 0,927 $\pm$ 0,0473<br>(3) | 0,977 $\pm$ 0,0702<br>(3) | н/д                     | н/д                     |
| 10 мг/кг | 1,86 $\pm$ 0,547<br>(4)                                | 1,05 $\pm$ 0,0603<br>(3)  | 0,860<br>(1)              | н/д                     | н/д                     |

Результаты в отношении стимуляции IL-2 для введения доз при уровнях дозы 1, 3 и 10 мг/кг иллюстративного связывающего PD-1 средства также показаны на панели В фиг. 5. Кроме того, показатели стимуляции IL-2 для иллюстративного связывающего PD-1 средства при 500 мг Q3W (n=6) и 1000 мг Q6W (n=7) показаны на панелях В и D фиг. 6 соответственно.

Эксперименты в отношении занятости рецепторов и стимуляции IL-2 продемонстрировали, что средство на основе антитела к PD-1 полностью связывает PD-1 на периферических Т-клетках получавших лечение пациентов при всех протестированных уровнях дозы. Самая низкая концентрация средства на основе антитела к PD-1, которая приводила к полной занятости рецепторов, согласно расчетам составила 2,43 мкг/мл. Более того, данные демонстрируют, что связывание с PD-1 средства на основе антитела к PD-1 поддерживалось в течение по меньшей мере 29 дней после приема однократной дозы 1 мг/кг. Эти

результаты демонстрируют эффективность и стабильность однократной дозы средства на основе антитела к PD-1.

Более того, для схем введения фиксированных доз (500 мг Q3W и 1000 мг Q6W) средняя  $C_{min}$ , при которой наблюдали полную занятость рецепторов, составила ~2 мкг/мл. Исследования занятости рецепторов с учетом фармакокинетических данных демонстрируют полезные свойства, обеспечиваемые графиком введения доз связывающего PD-1 средства, предусматривающим 500 мг Q3W, а затем 1000 мг Q6W. Одним полезным аспектом данного графика введения доз является то, что он обеспечивает остаточные концентрации, которые по меньшей мере в 20 раз превышают самую низкую концентрацию, при которой достигается полная занятость рецепторов клеток периферической крови (40,2 мкг/мл) для 500 мг Q3W и 43,7 мкг/мл для 1000 мг Q6W).

Занятость рецепторов (RO) для данной схемы введения фиксированной дозы 500 мг Q3W/1000 мг Q6W антитела к PD-1 также исследовали у пациентов, имеющих рак эндометрия MSS, рак эндометрия MSI-H и NSCLC.

Для измерения непосредственного связывания в анализе RO выделяли PBMC от пациентов на исходном уровне (день 1 до введения дозы), а также до введения второй дозы (день 22 до введения дозы) согласно графику, предусматривающему 500 мг Q3W. Занятость рецепторов PD-1 антителом к PD-1 измеряли на циркулирующих  $CD3^+$  Т-клетках с помощью проточной цитометрии с применением способа, аналогичного способу, ранее описанному для ниволумаба (Brahmer, JCO 2010). PBMC от получающих лечение пациентов предварительно инкубировали *ex vivo* с насыщающей концентрацией либо немеченого IgG4 человека (изотипного контроля), либо антитела к PD-1. После промывывания и окрашивания с использованием антител к CD3 и к IgG4 человека занятость PD-1 инфузироваемым антителом к PD-1 оценивали как соотношение  $CD3^+$  клеток, окрашенных с использованием антитела к IgG4 человека, после насыщения *ex vivo* антителом изотипного контроля (указывает на *in vivo* связывание) и таковых после насыщения антителом к PD-1 (указывает на общее количество доступных сайтов связывания).

Данные анализа RO показаны на фиг. 8, при этом число пациентов указано в круглых скобках. На этом графике линия в центре "ящика с усами" обозначает медианное значение, при этом протяженность "ящика" обозначает 25-й и 75-й процентиля. "Усы" представляют минимальное и максимальное значения и показывают, что достигнута высокая занятость рецепторов антителом к PD-1.

Пример 3. Лечение пациентов с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства

В данном примере описана клиническая эффективность иллюстративного связывающего PD-1 средства у пациентов, у которых имеется рак, например пациентов с солидными опухолями на поздней стадии. Было установлено, что введение связывающего PD-1 средства с использованием схемы введения дозы в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает клиническую пользу для пациентов. Иллюстративное связывающее PD-1 средство, описанное в настоящем исследовании, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Например, оценивали конкретное связывающее PD-1 средство с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. В этом антителе к PD-1 в качестве каркасных последовательностей применяются ген тяжелой цепи IGHG4\*01 человека и ген легкой каппа-цепи IGKC\*01 человека. Кроме того, имеется одна точечная мутация с заменой Ser на Pro в шарнирной области тяжелой цепи IgG4 по каноническому положению S228.

Более того, было установлено, что введение композиции, содержащей антитело к PD-1, после внутривенной инфузии обеспечивает клиническую пользу пациентам при каждой из протестированных доз. Ответ опухоли у пациентов, которых оценивали по состоянию на сентябрь 2016 г., представлены в табл. 10.

Таблица 10. Ответ опухоли у пациентов, которым вводили связывающее PD-1 средство при различных схемах введения доз

| Тип опухоли                    | Когорта | Ответ опухоли | Повышение дозы для индивидуального пациента, да/нет |
|--------------------------------|---------|---------------|-----------------------------------------------------|
| Аденокарцинома молочной железы | 1 мг/кг | PD            |                                                     |
| Аденокарцинома яичника         | 1 мг/кг | PD            |                                                     |
| Околоушной слюнной железы      | 1 мг/кг | PD            | Да                                                  |
| Аденокарцинома яичника         | 3 мг/кг | PR            | Нет                                                 |
| Рак предстательной железы      | 3 мг/кг | PD            |                                                     |



|                                   |                 |     |    |
|-----------------------------------|-----------------|-----|----|
| Карцинома<br>фаллопиевой трубы    | 3 мг/кг         | SD  | Да |
| TNBC                              | 1 мг/кг PK/PDy  | PD  |    |
| Аденокарцинома<br>яичника         | 1 мг/кг PK/PDy  | PD  |    |
| Анальный рак                      | 1 мг/кг PK/PDy  | SD  | Да |
| Карцинома брюшины                 | 10 мг/кг        | PD  |    |
| Аденокарцинома<br>молочной железы | 10 мг/кг        | PD  |    |
| Мелкоклеточный рак<br>легкого     | 10 мг/кг        | PR  |    |
| Рак толстой кишки                 | 10 мг/кг PK/PDy | PD  |    |
| TNBC                              | 10 мг/кг PK/PDy | PD  |    |
| Аденокарцинома<br>яичника         | 10 мг/кг MTD    | PD  |    |
| Эндометриоидный рак<br>яичника    | 10 мг/кг MTD    | PD  |    |
| Рак пищевода                      | 10 мг/кг MTD    | PD  |    |
| Рак поджелудочной<br>железы       | 10 мг/кг PK/Pdy | PD  |    |
| Аденокарцинома<br>яичника         | 10 мг/кг PK/Pdy | н/д |    |
| Аденокарцинома<br>яичника         | 10 мг/кг PK/Pdy | SD  |    |
| Рак шейки матки                   | 10 мг/кг PK/Pdy | н/д |    |

"PD" = прогрессирование заболевания;

"SD" = стабилизация заболевания;

"PR" = частичный ответ;

"н/о" = не определен во время оценки

Было протестировано большое разнообразие типов опухолей, включающих на данный момент опухоли ануса, прямой кишки, околоушной слюнной железы, яичников, молочной железы, фаллопиевой трубы, эндометрия, матки, аппендикса, предстательной железы, легкого, шейки матки, пищевода, брюшины, почки и толстой кишки. По состоянию на июль 2017 г. 19 пациентов проходили последующее сканирование в части 1, и 2 из 19 пациентов классифицировали как восприимчивые. Оба из этих 2 пациентов достигали PR: один пациент с раком яичника характеризовался продолжительностью ответа, составляющей 26 недель, и завершил лечение на 36-й неделе без прогрессирования, и один пациент с мелкоклеточным раком легкого, лечение которого продолжалось, характеризовался продолжительностью ответа, составляющей  $\geq 31$  недели. Пять пациентов характеризовались стабилизацией заболевания, два из которых продолжали лечение (рак фаллопиевой трубы, n=1; рак яичника, n=1). Ответы на лечение представлены в обобщенном виде на фиг. 7. На панели А на фиг. 7 изображен график "дорожек бассейна", и на панели В показана лепестковая диаграмма ответов на лечение иллюстративным связывающим PD-1 средством.

Пациенты могут также получать 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых четырех циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов. Эффект, оказываемый композицией на основе данного антитела к PD-1, вводимой в соответствии с данной схемой, исследовали у пациентов, имеющих рак эндометрия MSS (табл. 11). Пациенты могут также получать 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых трех циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов, или пациенты могут получать 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых пяти циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов.

Таблица 11. Оценки опухолей в когорте A2 с раком эндометрия MSS

| Лучший общий ответ согласно<br>irRECIST | Когорта A2 (N=25) [n (%)] |
|-----------------------------------------|---------------------------|
| irCR                                    | 0                         |
| irPR                                    | 6 (24)                    |
| irSD                                    | 7 (28)                    |
| irPD                                    | 11 (44)                   |
| Нельзя оценить                          | 0                         |
| Не производилась                        | 1 (4)                     |

Двадцать пять пациентов с раком эндометрия MSS на поздней стадии/рецидивирующим раком эндометрия MSS подвергались лечению с помощью антитела к PD-1 и проходили по меньшей мере одно СТ-сканирование для оценки опухоли. Эти пациенты представляют собой пациентов, у которых имелось прогрессирование во время или после двухкомпонентной терапии препаратами платины, и пациенты, которые получали не более двух линий противораковой терапии для лечения рецидивирующего заболевания или заболевания на поздней стадии. Из шести пациентов, которые достигли irPR, был подтвержден один ответ. Пять пациентов продолжали лечение и один пациент прекратил лечение по причине прогрессирования заболевания. Такие клинические исходы при использовании антитела к PD-1 являются неожиданными, в отличие от предыдущих результатов с применением таких средств, как атезолизумаб и пембролизумаб.

Схема введения дозы 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых четырех циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов может также быть применима для пациентов с немелкоклеточным раком легкого (NSCLC) и пациентов с формами рака MSI-H (например, раком эндометрия MSI-H). Другие схемы введения доз включают 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых трех циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов или 500 мг антитела к PD-1 каждые три недели (Q3W) в течение первых пяти циклов, а затем 1000 мг каждые 6 недель (Q6W) в течение всех последующих циклов.

Следовательно, данный пример показывает, что иллюстративное связывающее PD-1 средство с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14, демонстрирует обнадеживающие результаты в отношении клинической пользы у пациентов с различными типами рака.

Пример 4. Лечение рака яичника с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом

В данном примере описано клиническое испытание нирапариба в комбинации с антителом к PD-1 при поддерживающем лечении первой линии пациентов с раком яичника на поздней стадии, у которых наблюдался ответ на индукционную терапию средствами на основе платины. Иллюстративное связывающее PD-1 средство может представлять собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Например, может быть оценено конкретное связывающее PD-1 средство с вариабельной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариабельной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14, описанное в примере 1.

Можно включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденной солидной гинекологической опухолью на поздней стадии (нерезектабельной) или метастатической солидной гинекологической опухолью (например, раком яичника), и которые продемонстрировали ответ на химиотерапию с применением средств на основе платины.

В частности, в данном исследовании будет проводиться оценка эффективности лечения пациентов с рецидивирующим раком яичника на поздней стадии с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом. Находящееся в комбинации с нирапарибом иллюстративное связывающее PD-1 средство может содержать вариабельную область тяжелой цепи с последовательностями CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11 и вариабельную область легкой цепи с последовательностями CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14. Комбинированное лечение может предусматривать пероральное введение 100-300 мг нирапариба один раз в сутки (например, можно принимать от одной до трех капсул с величиной дозы 100 мг при каждом введении дозы). Предполагается, что связывающее PD-1 средство можно вводить в дозе 200-1000 мг средства на основе антитела к PD-1 (например, посредством внутривенного введения). Иллюстративное антитело к PD-1 можно вводить в фиксированных дозах, например 400 или 500 мг, вводимых каждые 3 недели (Q3W), с последующим введением 800 или 1000 мг каждые 6 недель (Q6W). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 вводят в дозе 1, 3 и 10 мг/кг. Циклы лечения могут составлять 14-42 дня, например 21 день, 28 дней и т.д.

Оценку опухоли согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) посредством клинически валидированных способов визуализации можно проводить в конце каждого 1-3 циклов до прогрессирования.

Пациенты будут продолжать получать назначенное им лечение до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности, смерти, отзыва согласия и/или утраты контакта с пациентом для наблюдения.

#### Пример 5. Лечение рака легкого с применением нирапариба

В данном примере описано клиническое испытание нирапариба отдельно и/или в комбинации с иллюстративным средством на основе антитела к PD-1 для лечения рака легкого (например, NSCLC и/или плоскоклеточной карциномы). Иллюстративное связывающее PD-1 средство может представлять собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Например, может быть оценено конкретное связывающее PD-1 средство с вариательной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариательной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14, описанное в примере 1.

Можно включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным раком легкого на поздней стадии (нерезектабельным) или метастатическим солидным раком легкого (например, NSCLC и/или плоскоклеточная карцинома). В некоторых вариантах осуществления у пациента будет наблюдаться прогрессирование заболевания после лечения с помощью доступных средств терапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или который не переносил другое известное(ые) средство(а) лечения.

В данном исследовании будет проводиться оценка эффективности лечения пациентов с раком легкого на поздней стадии с помощью нирапариба и/или иллюстративного связывающего PD-1 средства. Пациентов с формами рака легкого на поздней стадии, например плоскоклеточной карциномой или NSCLC, можно лечить с помощью нирапариба отдельно и/или в комбинации с иллюстративным связывающим PD-1 средством. Лечение нирапарибом может предусматривать пероральное введение 100-300 мг нирапариба один раз в сутки (например, можно принимать от одной до трех капсул с величиной дозы 100 мг при каждом введении дозы). Предполагается, что связывающее PD-1 средство можно вводить в дозе 200-1000 мг средства на основе антитела к PD-1 (например, посредством внутривенного введения). Иллюстративное антитело к PD-1 можно вводить в фиксированных дозах 400 или 500 мг, вводимых каждые 3 недели (Q3W), с последующим введением 800 или 1000 мг, вводимых каждые 6 недель (Q6W). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 вводят в дозе 1, 3 и 10 мг/кг. Циклы лечения могут составлять 14-42 дня, например 21 день, 28 дней и т.д.

Оценку опухоли согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) посредством клинически валидированных способов визуализации можно проводить в конце каждого 1-3 циклов до прогрессирования.

Пациенты будут продолжать получать назначенное им лечение до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности, смерти, отзыва согласия и/или утраты контакта с пациентом для наблюдения.

#### Пример 6. Лечение PD-1-экспрессирующего рака легкого с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом

В данном примере описано клиническое испытание иллюстративного средства на основе антитела к PD-1 в комбинации с нирапарибом для лечения рака легкого (например, NSCLC и/или плоскоклеточной карциномы), который характеризуется экспрессией PD-1 и/или PD-L1, в том числе у субъектов, чьи уровни PD-1 или PDL-1 считаются высокими. Иллюстративное связывающее PD-1 средство может представлять собой гуманизированное моноклональное антитело к PD-1. Например, может быть оценено конкретное связывающее PD-1 средство с вариательной областью тяжелой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 9, 10 и 11, и вариательной областью легкой цепи, содержащей последовательности CDR под SEQ ID NO: 12, 13 и 14, описанное в примере 1.

Эффективность комбинированного лечения PD-1/PD-L1-экспрессирующего рака легкого с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом можно сравнивать с эффективностью лечения с помощью связывающего PD-1 средства отдельно.

Можно включать пациентов с гистологически или цитологически подтвержденным раком легкого на поздней стадии (нерезектабельным) или метастатическим солидным раком легкого (например, NSCLC и/или плоскоклеточная карцинома). В некоторых вариантах осуществления у пациента будет наблюдаться прогрессирование заболевания после лечения с помощью доступных средств терапии, которые, как известно, обеспечивают клиническую пользу, или который не переносил другое известное(ые) средство(а) лечения. В некоторых вариантах осуществления рак легкого характеризуется высоким уровнем экспрессии PD-1 и/или PD-L1.

В данном исследовании будет проводиться оценка эффективности лечения пациентов с раком легкого на поздней стадии с помощью иллюстративного связывающего PD-1 средства в комбинации с нирапарибом по сравнению с лечением с помощью связывающего PD-1 средства отдельно для пациентов с PD-1/PD-L1-экспрессирующим раком легкого. Пациенты будут включать таковых с формами рака легкого на поздней стадии, например плоскоклеточной карциномой или NSCLC. Предполагается, что связывающее PD-1 средство можно вводить в дозе 200-1000 мг средства на основе антитела к PD-1 (например, посредством внутривенного введения). Лечение нирапарибом может предусматривать пероральное вве-

дение 100-300 мг нирапариба один раз в сутки (например, можно принимать от одной до трех капсул с величиной дозы 100 мг при каждом введении дозы). Иллюстративное антитело к PD-1 можно вводить в фиксированных дозах 400 или 500 мг, вводимых каждые 3 недели (Q3W), с последующим введением 800 или 1000 мг, вводимых каждые 6 недель (Q6W). В некоторых вариантах осуществления средство на основе антитела к PD-1 вводят в дозе 1, 3 и 10 мг/кг. Циклы лечения могут составлять 14-42 дня, например 21 день, 28 дней и т.д.

Оценку опухоли согласно Критериям оценки ответа при солидных опухолях (RECIST) посредством клинически валидированных способов визуализации можно проводить в конце каждого 1-3 циклов до прогрессирования.

Пациенты будут продолжать получать назначенное им лечение до прогрессирования заболевания, появления неприемлемой токсичности, смерти, отзыва согласия и/или утраты контакта с пациентом для наблюдения.

Таким образом, после описания, по меньшей мере, некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения должно быть понятно, что различные изменения, модификации и улучшения будут очевидны для специалистов в данной области техники. Подразумевается, что такие изменения, модификации и улучшения являются частью настоящего раскрытия и подразумевается, что они находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Соответственно, вышеприведенное описание и графические материалы приведены только в качестве примера, а настоящее изобретение более подробно описано в следующей формуле изобретения.

#### Эквиваленты

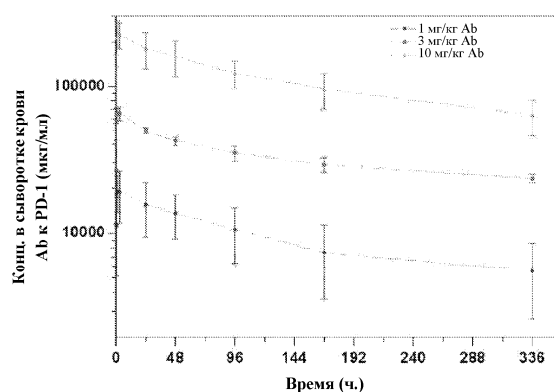
Как используется в данном документе, формы единственного числа в описании и в формуле изобретения, если четко не указано обратное, следует понимать как включающие ссылки на множественное число. Формула изобретения или описание, в которых содержится "или" между одним или несколькими представителями группы, считаются удовлетворенными, если один, более одного или все представители группы присутствуют в указанном продукте или способе, используются в нем или иным образом имеют отношение к нему, если не указано противоположное или иное не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один представитель группы присутствует в указанных продукте или способе, используется в них или иным образом имеет отношение к ним. Настоящее изобретение также включает варианты осуществления, в которых более одного или все представители группы присутствуют в указанных продукте или способе, используются в них или иным образом имеют отношение к ним. Кроме того, следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все вариации, комбинации и сочетания, в которых одно или более ограничений, элементов, условий, описательных терминов и т.д. из одного или более перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения, зависимый от того же независимого пункта формулы изобретения (или любого другого пункта формулы изобретения, в зависимости от того, что применимо), если не указано иное или если среднему специалисту в данной области техники не будет очевидно, что будет возникать противоречие или несоответствие. Если элементы представлены в виде перечней (например, в виде группы Маркуша или в сходном формате), следует понимать, что также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой (любые) элемент (элементы) можно удалить из группы. В целом, следует понимать, что если настоящее изобретение или аспекты настоящего изобретения обозначается/обозначаются как содержащее/содержащие конкретные элементы, признаки и т.д., то определенные варианты осуществления настоящего изобретения или аспекты настоящего изобретения состоят или по сути состоят из таких элементов, признаков и т.д. Для целей упрощения, такие варианты осуществления были не в каждом случае так подробно конкретно изложены в данном документе. Также следует понимать, что любой вариант осуществления или аспект настоящего изобретения может быть в явной форме исключен из формулы изобретения, независимо от того, изложено ли конкретное исключение в описании. Публикации, веб-сайты и другие ссылочные материалы, приводимые в данном документе в качестве ссылки для описания уровня техники настоящего изобретения и для предоставления дополнительной информации касательно его практической реализации, включены в данный документ посредством ссылки.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

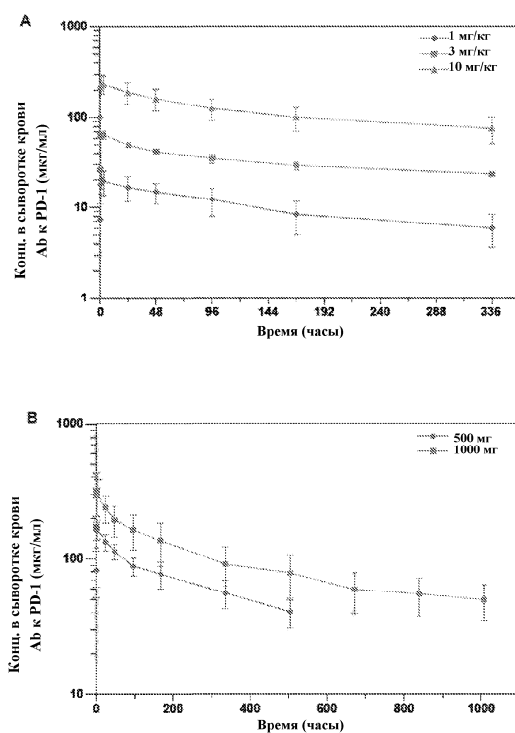
1. Способ лечения солидного рака, характеризующегося статусом высокой микросателлитной нестабильности (MSI-H), у человека, при этом способ включает введение гуманизированного моноклонального антитела - иммуноглобулина G4 (IgG4) к белку запрограммированной смерти клетки-1 (PD-1), причем антитело вводят в первой дозе 500 мг один раз в три недели (Q3W) в течение 4 циклов, а затем во второй дозе 1000 мг один раз в 6 недель (Q6W); где тяжелая цепь содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 3, и легкая цепь содержит аминокислотную последовательность, характеризующуюся по меньшей мере примерно 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% идентичностью последовательности с SEQ ID NO: 4.

2. Способ по п.1, где антитело вводят внутривенно.

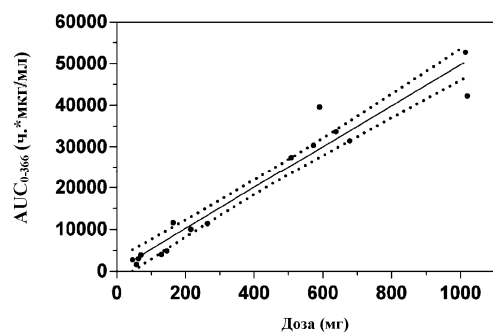
3. Способ по п.2, где антитело вводят путем внутривенной инфузии.
4. Способ по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой рак на поздней стадии или рецидивирующий рак.
5. Способ по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой солидную опухоль.
6. Способ по любому из предыдущих пунктов, где рак имеет дефектную систему репарации ошибочного спаривания ДНК.
7. Способ по любому из предыдущих пунктов, где рак представляет собой колоректальный рак.
8. Способ по любому из пп.1-6, где рак представляет собой рак эндометрия.
9. Способ по любому из пп.1-6, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.
10. Способ по любому из предыдущих пунктов, где человек ранее получал лечение с помощью одного или более других методов лечения рака.
11. Способ по п.10, где другой метод лечения рака представляет собой цитотоксическую терапию.
12. Способ по п.11, где цитотоксическая терапия представляет собой химиотерапию.
13. Способ по п.12, где химиотерапия представляет собой химиотерапию на основе платины.
14. Способ по любому из пп.1-9, где человек дополнительно получает лечение средством, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP).
15. Способ по п.14, где средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP) представляет собой нирапириб.
16. Способ по п.15, где средство, которое подавляет поли(АДФ-рибоза)полимеразу (PARP) представляет собой нирапириб и его вводят в количестве 100, 200 или 300 мг в сутки.



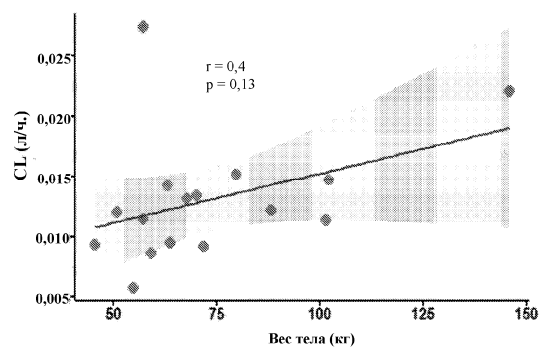
Фиг. 1



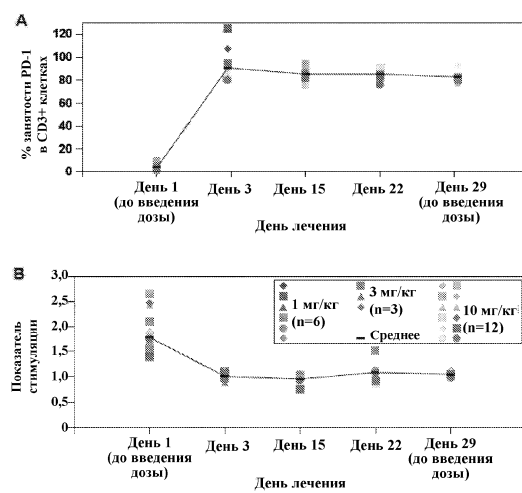
Фиг. 2



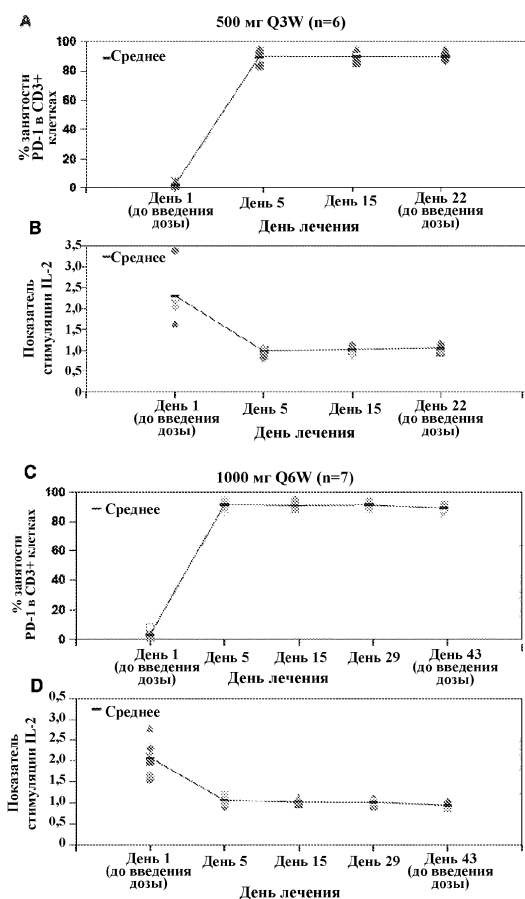
Фиг. 3



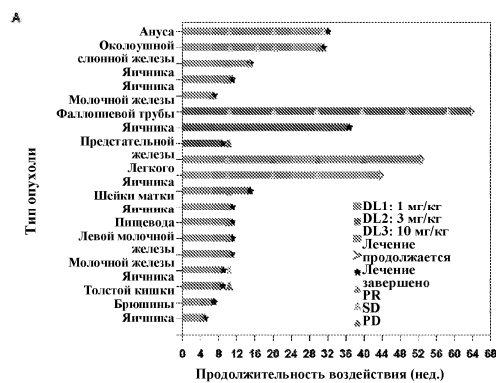
Фиг. 4



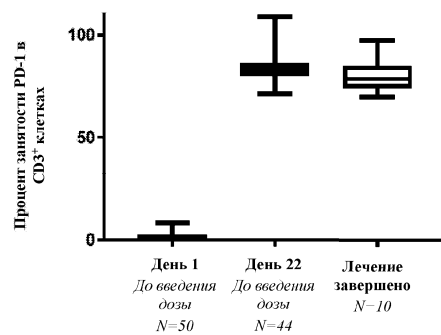
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8

